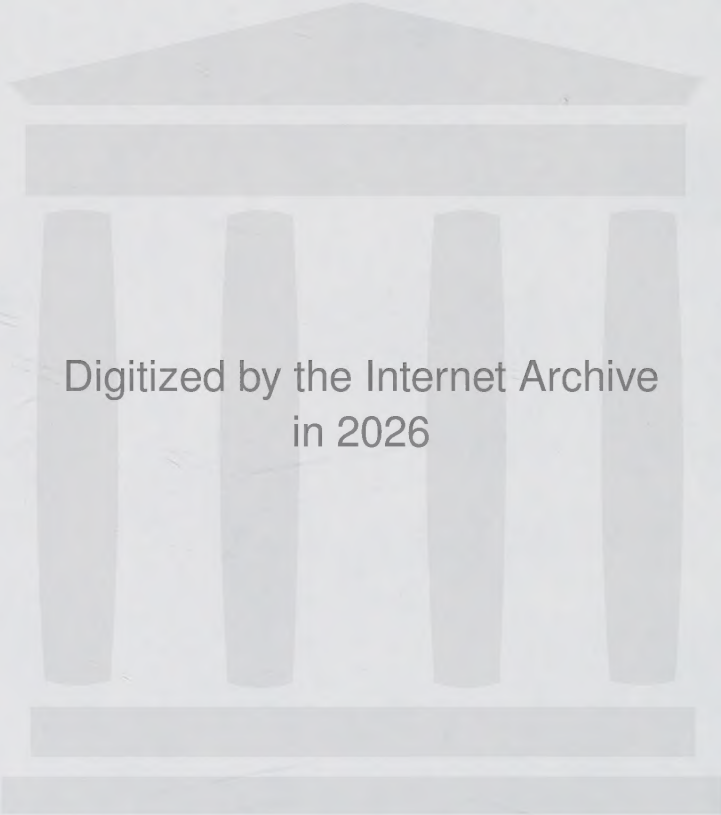


AMNESIE, BEFINDEN
UND ZEREBRALE LEISTUNG
NACH I.V.-GABE VON FLUNITRAZEPAM

Gerhard Sträßner

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548318_0021

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

AMNESIE, BEFINDEN UND ZEREBRALE LEISTUNG NACH I.V.-GABE
VON FLUNITRAZEPAM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Sträßner
aus
Nürnberg
1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Oktober 1981



VERZEICHNIS DER VERWANDTEN

1.1.1.	Mein Vater	geb. 18.12.1890	18.12.1890
1.1.2.	Meine Mutter	geb. 15.08.1895	15.08.1895
1.2.1.	Mein Bruder	geb. 10.05.1920	10.05.1920
1.2.2.	Meine Schwester	geb. 22.03.1925	22.03.1925
1.3.1.	Mein Onkel	geb. 05.07.1900	05.07.1900
1.3.2.	Meine Onkelin	geb. 12.11.1905	12.11.1905
1.4.1.	Mein Großvater	geb. 01.01.1870	01.01.1870
1.4.2.	Meine Großmutter	geb. 18.06.1875	18.06.1875
1.5.1.	Mein Cousin	geb. 03.09.1930	03.09.1930
1.5.2.	Meine Cousine	geb. 14.02.1935	14.02.1935
1.6.1.	Mein Nephew	geb. 28.04.1940	28.04.1940
1.6.2.	Meine Niece	geb. 11.10.1945	11.10.1945
1.7.1.	Mein Neffe	geb. 07.03.1950	07.03.1950
1.7.2.	Meine Nichte	geb. 25.08.1955	25.08.1955
1.8.1.	Mein Enkel	geb. 19.01.1960	19.01.1960
1.8.2.	Meine Enkelin	geb. 04.05.1965	04.05.1965
1.9.1.	Mein Urenkel	geb. 12.09.1970	12.09.1970
1.9.2.	Meine Urenkelin	geb. 27.11.1975	27.11.1975
1.10.1.	Mein Urgroßvater	geb. 08.02.1850	08.02.1850
1.10.2.	Meine Urgroßmutter	geb. 21.04.1855	21.04.1855
1.11.1.	Mein Urgroßonkel	geb. 15.07.1860	15.07.1860
1.11.2.	Meine Urgroßonkelin	geb. 09.10.1865	09.10.1865
1.12.1.	Mein Urgroßcousin	geb. 02.12.1870	02.12.1870
1.12.2.	Meine Urgroßcousine	geb. 17.01.1875	17.01.1875
1.13.1.	Mein Urgroßnephew	geb. 10.03.1880	10.03.1880
1.13.2.	Meine Urgroßniece	geb. 23.05.1885	23.05.1885
1.14.1.	Mein Urgroßneffe	geb. 06.08.1890	06.08.1890
1.14.2.	Meine Urgroßnichte	geb. 19.11.1895	19.11.1895
1.15.1.	Mein Urgroßenkel	geb. 01.01.1900	01.01.1900
1.15.2.	Meine Urgroßenkelin	geb. 14.03.1905	14.03.1905
1.16.1.	Mein Urgroßurkel	geb. 28.05.1910	28.05.1910
1.16.2.	Meine Urgroßurkelin	geb. 11.07.1915	11.07.1915
1.17.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 25.09.1920	25.09.1920
1.17.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 08.11.1925	08.11.1925
1.18.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 22.12.1930	22.12.1930
1.18.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 05.02.1935	05.02.1935
1.19.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 18.04.1940	18.04.1940
1.19.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 01.06.1945	01.06.1945
1.20.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 14.08.1950	14.08.1950
1.20.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 27.10.1955	27.10.1955
1.21.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 10.12.1960	10.12.1960
1.21.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 23.01.1965	23.01.1965
1.22.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 06.03.1970	06.03.1970
1.22.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 19.04.1975	19.04.1975
1.23.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 02.06.1980	02.06.1980
1.23.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 15.07.1985	15.07.1985
1.24.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 28.08.1990	28.08.1990
1.24.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 11.09.1995	11.09.1995
1.25.1.	Mein Urgroßurcousin	geb. 24.10.2000	24.10.2000
1.25.2.	Meine Urgroßurcousine	geb. 07.11.2005	07.11.2005

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	Seite 1
2.	Methode	2
2.1.	Versuchspersonen	2
2.2.	Pharmakon	3
2.3.	Dosis	5
2.4.	Versuchsanordnung	5
2.4.1.	Zeitplan	6
2.4.2.	Meßparameter	9
2.4.2.1.	Amnesie	11
2.4.2.1.1.	Erster Versuch: Blockierung von Lernprozessen	12
2.4.2.1.2.	Zweiter Versuch: Erinnerung an affektbetonte, aktive Handlungen (Photo)	14
2.4.2.2.	Subjektive und objektive Befindlichkeit	16
2.4.2.2.1.	Befindlichkeits-Skala (Bf-S) nach ZERSEN, D.v.	16
2.4.2.2.2.	Nebenwirkungen	17
3.	Eigene Untersuchungen	19
3.1.	Amnesie	19
3.1.1.	Blockierung von Lernprozessen	19
3.1.1.1.	Allgemeines	19
3.1.1.2.	Auswertung	20
3.1.1.3.	Ergebnisse	21
3.1.2.	Photoaufnahme (Erinnerung an affektbetonte, aktive Handlungen)	34
3.1.2.1.	Allgemeines	34
3.1.2.2.	Auswertung	34
3.1.2.3.	Ergebnisse	36

3.2.	Subjektive und objektive Befindlichkeit	Seite 38
3.2.1.	Befindlichkeits-Skala (Bf-S) nach ZERSEN, D.v.	38
3.2.1.1.	Allgemeines	38
3.2.1.2.	Auswertung	39
3.2.1.3.	Ergebnisse	40
3.2.2.	Nebenwirkungen	49
3.2.2.1.	Allgemeines	49
3.2.2.2.	Auswertung	49
3.2.2.3.	Ergebnisse	49
3.3.	Dosis - Wirkungsbeziehungen	55
3.3.1.	Berechnung	55
3.3.2.	Ergebnisse	55
3.3.2.1.	Subjektives Befinden (Bf-S)	56
3.3.2.2.	Blockierung von Lernprozessen	57
4.	Diskussion	58
5.	Zusammenfassung	67
6.	Literaturverzeichnis	69

1. EINLEITUNG

Flunitrazepam ist ein potentes Benzodiazepin, das im Prinzip alle Wirkungsqualitäten der Gruppe der Psychopharmaka vom Tranquillantien - Typ besitzt:

- Anxiolyse
- Antikonvulsion
- Muskelrelaxation
- zentrale Dämpfung (Sedation/Hypnose)

Der bei i.v.-Applikation von Flunitrazepam besonders stark ausgeprägte hypnotische Effekt hat dazu geführt, daß es in der Anaesthesiologie zur "balanced anaesthesia" eingesetzt wird.

In einer früheren Untersuchung (Kugler J. et al. 1975) wurden nach i.v.-Gabe von Flunitrazepam bei gesunden Versuchspersonen amnestische Episoden festgestellt.

In dieser Untersuchung soll geprüft werden, in wieweit sich amnestische Episoden im Vergleich mit einem anderen Benzodiazepin (Flunitrazepam versus Lormetazepam) verifizieren lassen und welches Ausmaß mögliche Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistungen annehmen.

Außerdem werden subjektives und objektives Befinden der Versuchspersonen geprüft.

Entsprechende Informationen von Lormetazepam sind der Arbeit von Ch. Tesch zu entnehmen!

2. M E T H O D E

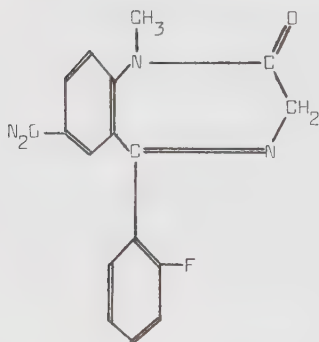
2.1. Die Versuchspersonen

Zu den Untersuchungen stellten sich freiwillig 36 gesunde männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren zur Verfügung. Ihr Durchschnittsgewicht betrug 73 kg, die zu Beginn des Versuches erhobenen Anamnesen waren bis auf geringfügige Störungen (Rhinitis, Pharyngitis u.a.) unauffällig.

Jede Versuchsperson hatte zweimal den Versuch zu durchlaufen (Flunitrazepam / Lormetazepam), wobei zwischen den beiden Versuchen ein Zeitraum von mindestens 14 Tagen lag. (siehe Anlagen 1a,b,c)

2.2. Das Pharmakon

Das Benzodiazepin - Derivat Rohypnol^R enthält als Wirkstoff:
5 - (o - Fluorphenyl) - 1,3 - dihydro - 1 - methyl - 7 -
nitro - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on (Flunitrazepam).



Der Metabolismus von Flunitrazepam folgt beim Menschen den für die 7 - Nitrogruppe bekannten Wegen. Im wesentlichen sind dies:

- Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe
- Desmethylierung am N1 - Atom
- Hydroxylierung in Stellung 3

Dominierender Metabolit im menschlichen Blut ist das 7 - Amino - Derivat. Flunitrazepam selbst wird nur in Spuren im Urin ausgeschieden.

Der Konzentrationsverlauf im Plasma zeigt, daß Flunitrazepam im Zeitabschnitt zwischen 1 und 8 Stunden nach der i.v.-Injektion in Konzentrationen von 10 - 20 ng/ml Plasma vorherrscht. Die Konzentration der pharmakologisch aktiven Amino- und Desmethyl - Metaboliten zeigt zwischen der 4. und 24. Stunde ein Plateau. Diese haben nach Einzelgabe von Flunitrazepam keinen wesentlichen Anteil an der pharmakologischen Wirkung. Die Elimination des unveränderten Flunitrazepams aus dem Plasma erfolgt mit einer Halbwertszeit von ca. 19 Stunden. Die Halbwertszeit der Metaboliten beträgt bis zu 31 Stunden. Im genannten Konzentrationsbereich sind 80 % des Flunitrazepams an Plasmaproteine gebunden. Per os wird das Pharmakon zu 95 % der verabreichten Dosis, also praktisch vollständig resorbiert. 94 % der verabreichten Dosis werden in Ausscheidungen wiedergefunden, 10 % davon in den Faeces, der Rest im Urin.

2.3. Die Dosis

Nach einem Randomisierungsplan erhielten von den 36 Versuchspersonen je 12 Probanden in 3 Gruppen unter gleichen Bedingungen:

1. 0,5 mg / 70 kg Körpergewicht
2. 1,0 mg / 70 kg Körpergewicht
3. 2,0 mg / 70 kg Körpergewicht

2.4. Die Versuchsanordnung

Doppelter Blindversuch

Die Prüfung erfolgte Cross - over und randomisiert nach dem Doppelblind - Verfahren, d.h. weder der Proband, noch der injizierende Anaesthesist noch die Doktoranden waren darüber informiert, in welcher Reihenfolge und Dosis die beiden zu prüfenden Substanzen verabreicht wurden. Nur Prof. Doenicke als Prüfungsleiter hatte Einblick in den vom Hersteller aufgestellten Randomisierungsplan, in dem vermerkt war, in welcher Reihenfolge und in welcher Dosis

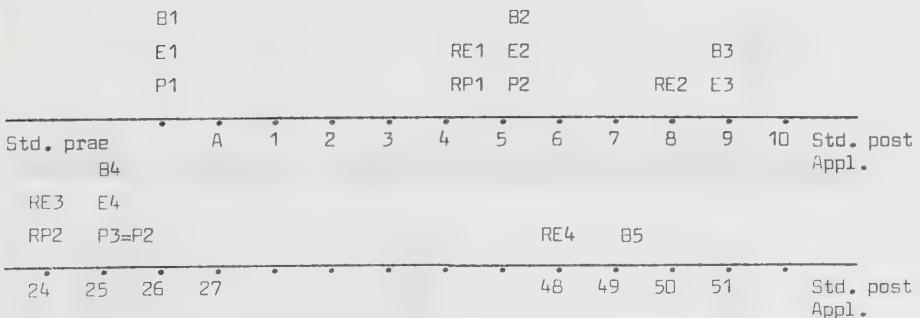
die Medikamente zu prüfen waren. Der injizierende Anaesthesist bekam kurz vor dem Applikationszeitpunkt die zu prüfende Substanz immer in einer 10 ml Spritze aufgezogen und sorgfältig so verklebt, daß die Lösung, z.B. durch ihre Farbe, nicht identifizierbar war.

2.4.1. Der Zeitplan (Versuchsablauf)

Jede Versuchsperson mußte sich zweimal dem Versuch unterziehen, da in zufälliger Reihenfolge (Random.) im Abstand von 14 Tagen je eine gleichgroße Dosis von Flunitrazepam bzw. Lormetazepam geprüft wurde. (siehe Abb. 1 und 2)

Hierbei war die Höhe der Dosis abhängig von der Gruppenzuordnung der Probanden (0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg).

Abbildung 1: Ablauf der Prüfung (pro Proband und Prüfperiode)

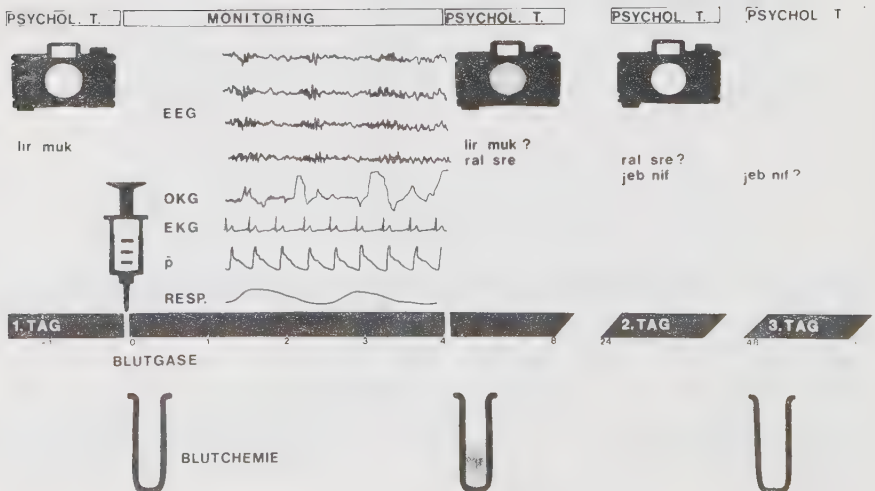


A = Applikation (Injektion)
B = Befindlichkeit (Bf-G)
E = Einprägen der Silben
RE = Abfragen (Recall) der Silben
P = Photoaufnahme
RP = Frage nach dem Bildausschnitt

Abbildung 2

VERSUCHSABLAUF

(LORMETAZEPAM - FLUNITRAZEPAM)



1. Versuchstag:
- 7.00 Einweisung der Versuchsperson
(Informierung über Ziel, Ablauf und
Risiken der geplanten Arzneimittel-
prüfung)
Einverständniserklärung (Anlage 9)
 - 7.10 Bf-S - Bogen (B1)
 - 7.15 Einprägen der Silben (E1a,b,c)
 - 7.30 Photoaufnahme (P1)
 - 8.00 Applikation der Prüfsubstanz
(kurz vor der Applikation Abnahme der
Blutgase, danach Blutchemie; 4 Stunden
Registrierung von EEG, EKG, RR, HF, AF)
 - 12.00 Ende der Schlafperiode
 - 12.30 Abfragen der Silben (RE1)
Frage nach dem Bildausschnitt (RP1)
 - 13.00 Einprägen neuer Silben (E2)
neue Photoaufnahme (P2)
 - 13.30 Bf-S - Bogen (B2)

P A U S E
 - 15.30 Abfragen der zuletzt gelernten Silben (RE2)
 - 16.00 Einprägen neuer Silben (E3)
 - 16.15 Bf-S - Bogen (B3)

2. Versuchstag: 8.00 Abfragen der zuletzt gelernten Silben (RE3)
Frage nach dem Bildausschnitt (RP2) mit
nochmaligem Fotografieren des gleichen
Bildes (P3 = P2)

8.30 Einprägen neuer Silben (E4)

9.00 Bf-S - Bogen (B4)

3. Versuchstag: 8.00 Abfragen der zuletzt gelernten Silben (RE4)

9.00 Bf-S - Bogen (B5)

danach Abnahme der Blutchemie

2.4.2. Meßparameter

Zur Prüfung der i.v.-Verträglichkeit von Flunitrazepam bzw.
Lormetazepam wurden folgende Meßparameter herangezogen:

1. Blutgaswerte

- pH
- Sauerstoffpartialdruck und arterielle Sauerstoffsättigung
- Kohlendioxidpartialdruck und Standardbikarbonat

2. Vitalfunktionen

- EEG
- CKG
- intraarterieller Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz (HF, AF)

3. Laborwerte

- Amylase
- alkalische Phosphatase
- saure Phosphatase
- CPK
- LDH
- SGOT und SGPT
- γ -GT
- Bilirubin

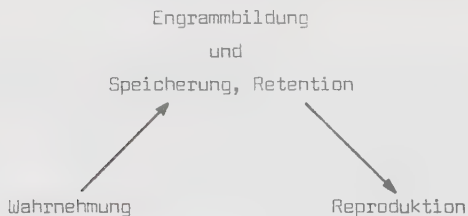
4. Amnesie

5. subjektives und objektives Befinden

Die unter den Punkten 1, 2 und 3 angegebenen Meßparameter sind Gegenstand der Dissertationen von Speth / Woeller, Sohler / Hiebl und R. Ritter.

2.4.2.1. Amnesie

In dieser Untersuchung sollte bestimmt werden, in welchem Umfang die Prüfsubstanzen eine bei Benzodiazepinen zu vermutende Amnesie hervorrufen. Dabei ist zu unterscheiden zwischen einer Störung von Encoding-, Codierungs- oder Lernprozessen und einer Blockierung von Recall-Prozessen oder der Reproduktion bereits gespeicherter Gedächtnisinhalte. Wir beschränkten uns dazu auf Probanden, bei denen offensichtlich folgende Funktionskette intakt war:



Beide Phänomene (Blockierung von Encoding- und Recall-Prozessen) wurden im Prae - Post - Vergleich mit Hilfe von zwei verschiedenen Versuchsanordnungen kontrolliert.

2.4.2.1.1. Erster Versuch: Blockierung von Lernprozessen
(perzeptive Wahrnehmung)

Jede Versuchsperson erhielt zu den vorgegebenen Meßzeiten
(siehe Zeitplan Seite 6) eine Liste mit 7 sinnlosen Silben-
paaren, die sie sich einprägen mußte (Anlage 2).

Beispiel: lir - muk
 ral - sre
 glu - bro
 jeb - nif
 cha - psø
 dul - bex
 dra - wok

Nach 4 Minuten Lerndauer (E1a) nahm der Untersucher die
Liste wieder an sich und kreuzte auf einem Formblatt die
richtig gelernten Silben mit einer "2", die Silben, die
nicht gewußt oder in falscher Zuordnung genannt wurden, mit
einer "1" an.

Beispiel:	E1a	E1b	E1c
lir - muk	1/2		
ral - sre	2/2		
glu - bro	2/1		
jeb - nif	1/1		
cha - psø	1/1		
dul - bex	2/2		
dra - wok	1/2		

Danach erhielt der Proband die Silbenliste ein zweites Mal (E1b) und nach 3 Minuten wurde erneut registriert, welche Silben er inzwischen gelernt hatte. Dieser Vorgang wiederholte sich schließlich noch ein drittes Mal und nach 2 Minuten wurde der Lernerfolg geprüft (E1c).

Beispiel:

	E1a	E1b	E1c
lir - muk	1/2	2/2	2/2
ral - sre	2/2	2/2	2/2
glu - bro	2/1	2/1	2/1
jeb - nif	1/1	1/2	2/2
cha - pso	1/1	1/1	2/1
dul - bex	2/2	2/1	2/1
dra - wok	1/2	2/1	2/2

Etwa 4 1/2 Stunden nach der Injektion wurde geprüft, an wieviele der gelernten Silben bzw. Silbenpaare sich der Proband noch erinnerte (Recall). Dabei wurden zunächst alle diejenigen Silben notiert, die ihm spontan einfielen (RE1a). Konnte er sich nicht an alle Doppelsilben erinnern, half ihm der Untersucher weiter, indem er jeweils die erste Hälfte der Doppelsilben nannte und dabei registrierte, ob der Proband in der Lage war, den entsprechenden Teil der Doppelsilben zu assoziieren (RE1b).

Beispiel:

	spontan	assoziativ
lir - muk	2/2	/2
ral - sre	1/1	/2
glu - bro	2/1	/1
jeb - nif	2/2	/2
cha - pso	2/1	/1
dul - bex	1/1	/2
dra - wok	1/1	/2

Der gleiche Vorgang (Silbenlernen und Silbenabfragen) wiederholte sich noch dreimal (siehe Zeitplan Seite 6) mit jeweils einer Liste von neuen Silbenpaaren (E2, E3, E4 - siehe Anlage 2).

Bei dem zweiten Teil des Versuches 14 Tage später wurde nach gleichem Schema verfahren, jedoch wieder mit neuen Silbenpaaren (E5, E6, E7, E8 - siehe Anlage 3).

2.4.2.1.2. Zweiter Versuch: Erinnerung an affektbetonte, aktive Handlungen

Es sollte ermittelt werden, in wieweit unter dem Einfluß der Prüfsubstanzen die Erinnerung an auffällige Ereignisse oder Handlungen, in die der Proband aktiv einbezogen war, aussetzte.

Photo 1

(P1)

Dazu erhielt der Proband, nachdem er sich zu Beginn des Versuches die ersten Silberpaare (E1 bzw. E5) eingeprägt hatte, eine Polaroidkamera und wurde aufgefordert, eine Aufnahme nach freier Wahl zu machen. Man stellte ihm anheim, entweder eine Person, ein Gerät oder andere Gegenstände in den Laborräumen zu photographieren.

(RP1)

Unmittelbar nach dem ersten Abfragen der Silberpaare (RE1 bzw. RE5 ca. 5 Std. post appl.) wurde er befragt, ob er sich erinnern könnte, was er Besonderes vor der Applikation getan habe. Es wurde notiert:

1. Ob er sich überhaupt daran erinnerte (oder nicht), daß er eine photographische Aufnahme gemacht hatte.
2. Wenn ja, welcher Bildausschnitt es war, und
3. an wieviele Details er sich erinnerte, die in diesem Bild enthalten waren.

Im Anschluß an seine Antwort zeigte man ihm das Bild, das er aufgenommen hatte.

Photo 2

(P2)

Gleich nach dem Einprägen der neuen Silberliste (E2 bzw. E6) wurde mit der Versuchsperson ein kleiner Spaziergang in der näheren Umgebung der Poliklinik unternommen, auf dem sich der Proband eine für ihn markante Stelle herausuchen sollte, um diese dann zu photographieren. Bedingung: es mußten feststehende Objekte sein, also

keine Autos oder Menschen etc.

- (RP2) Die Frage nach dem Photo wurde am nächsten Morgen (2. Versuchstag) gestellt und zwar nach demselben Schema wie bei Photo 1.

Photo 3
(P3) Danach wurde der Proband aufgefordert bei einem Spaziergang den Bildausschnitt des Vortages wieder zu finden, um ihn nochmals zu photographieren (P2 = P3).

Man konnte somit das Auftreten amnestischer Ausfälle durch den Vergleich der Bilder P2 und P3 leicht belegen.

2.4.2.2. Subjektive und objektive Befindlichkeit

2.4.2.2.1. Befindlichkeits - Skala (Bf-S) nach ZERSSEN, D.v.

Die Befindlichkeits - Skala erfaßt das Ausmaß momentaner Beeinträchtigung subjektiven Befindens. Die wiederholte Anwendung der Skala ermöglicht eine Dokumentation von Befindlichkeitsänderungen.

Zunächst wurde den Probanden kurz und verständlich der allgemeine Ablauf des Tests erklärt:

- Der Proband sollte für jedes der 28 Gegensatzpaare (siehe Anlage 4) die Eigenschaft angeben, die seinem augenblicklichen Zustand eher entsprach.
- War der Proband nicht in der Lage, eine Entscheidung zu treffen, dann sollte die Rubrik "weder - noch" angekreuzt werden.
- Die Testdauer betrug bei den Probanden 1 bis 3 Minuten.

Informationen darüber, was der Test im einzelnen mißt, wurden nicht gegeben.

Danach ließ der Versuchsleiter die Anleitung laut vor und forderte den Probanden auf, diese noch einmal selbst zu lesen und daraufhin mit dem Ankreuzen zu beginnen.

2.4.2.2.2. Nebenwirkungen

Zur Beurteilung von Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Testsubstanzen wurden folgende Fragebogen verwendet:

Bogen 1 "Beobachtungsbogen" (Anlage 5)

Dieser Bogen wurde von den Beobachtern (Dissertanden) während der 4 - stündigen Schlafperiode des Probanden ausgefüllt. Es wurde ungewöhnliches Verhalten der Versuchsperson eingetragen, z.B. Unruhe, Husten, Atemnot.

Bogen 2 (Anlage 6)

Diese Fragen wurden unmittelbar nach Beendigung der Schlafperiode gestellt und entsprechend eingetragen.

Bogen 3 (Anlage 7a, b und c)

Dieser Fragebogen wurde am Morgen des 2. Versuchstages ausgefüllt. Er gab Auskunft über die Symptome, die nach Abschluß des 1. Versuchstages aufgetreten waren.

Bogen 4 (Anlage 8)

Hier hatte der Proband selbst die Möglichkeit, seine Eindrücke und Empfindungen (positiv oder negativ) als abschließendes Resümee schriftlich niederzulegen (Probandennotiz).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Amnesie

3.1.1. Blockierung von Lernprozessen

3.1.1.1. Allgemeines

Kurz vor Beginn des Silbenlernens wurde der Versuchsperson der Test genau erklärt, so daß man von der Annahme ausgehen konnte, während des Lernens keine Unterbrechung durch Fragen des Probanden erwarten zu müssen. Beim Abfragen der Silben wurde auf ein einheitliches Zeitlimit geachtet. Als Ort diente ein ruhiger Raum des Labors, in dem sich zur Zeit der Lernphasen nur der Proband und ein Doktorand befanden.

Den einzelnen Lernabschnitten entsprachen folgende Meßzeiten:

- | | | |
|-------|-----------------------------|----------------|
| MZ 1: | 3/4 Std. prae applikationem | (E1 bzw. E5) |
| MZ 2: | 5 Std. post appl. | (E2 bzw. E6) |
| MZ 3: | 8 Std. post appl. | (E3 bzw. E7) |
| MZ 4: | 24 1/2 Std. post appl. | (E4 bzw. E8) |

Den "Recall - Prozessen" (Überprüfung der gelernten Silben) entsprachen folgende Meßzeiten:

MZ 1: 4 1/2 Std. post applikationem (RE1 bzw. RE5)

MZ 2: 7 1/2 Std. post appl. (RE2 bzw. RE6)

MZ 3: 24 Std. post appl. (RE3 bzw. RE7)

MZ 4: 48 Std. post appl. (RE4 bzw. RE8)

(Vergleiche Zeitplan unter 2.4.1. Seite 6ff)

3.1.1.2. Auswertung

Wie unter 2.4.2.1.1. Seite 12 dargestellt, wurde den Probanden eine Liste mit 7 sinnlosen Silbenpaaren zum Einprägen vorgelegt. Die Silbenpaare wurden nach 4 Minuten abgefragt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal (nach 3 und nach 2 Minuten) wiederholt. Für die letzte Wiederholung wurden folgende Variablen gebildet:

L1: Anzahl der richtig gelernten linken Silben

R1: Anzahl der richtig gelernten rechten Silben

B1: Anzahl der richtig gelernten Silbenpaare

Nach etwa 4 1/2 Stunden (RE) wurden die folgenden Variablen bestimmt:

L2: Anzahl der richtig erinnerten linken Silben

R2: Anzahl der richtig erinnerten rechten Silben

B2: Anzahl der richtig erinnerten Silbenpaare

Hieraus bestimmte man als Zielvariablen:

LKS: L1 minus L2 für die linke Silbe

RTS: R1 minus R2 für die rechte Silbe

BDE: B1 minus B2 für das Silbenpaar

Diese Auswertung wurde entsprechend den anderen Silbenpaaren je Prüfperiode zu 4 Meßzeiten erhoben (E1/RE1 bis E4/RE4 bzw. E5/RE5 bis E8/RE8).

Dieser Auswertungsmodus (nach SCHERING AG) bedeutet, daß dieser Test ausschließlich die Reproduktion bereits gespeicherter Gedächtnisinhalte (Recall - Prozesse) prüft, nicht jedoch die eventuelle Beeinträchtigung des Lernens als solches.

3.1.1.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt (Abb. 3 bis 5). Die Werte auf der Abszisse zeigen den Leistungsabfall gegenüber dem Ausgangswert: je näher sich die Kurven gegen Null

bewegen, desto weniger wurden die Lernprozesse durch das Psychopharmakon blockiert, je tiefer (gegen 7), desto mehr wurden die Lernprozesse durch das Pharmakon blockiert.

Beispiel:

Hat eine Versuchsperson alle 7 Silbenpaare richtig gelernt (Learn = E) und ebenso alle 7 wieder richtig erinnert (Recall = RE), so ergibt sich nach den Definitionen von LKS, RTS und BDE ein Wert von 0 (Null), d.h. das Psychopharmakon hat keine Blockierung der Lernprozesse zur Folge. Bei 6 richtig gelernten Silben, jedoch bei nur 2 richtig erinnerten Silben, liegt der Wert bei 4 - die Kurve bewegt sich nach unten, d.h. eine Blockierung ist vorhanden.

Abbildung 3

Blockierung von Lernprozessen
Mittelwerte mit Standardabweichungen

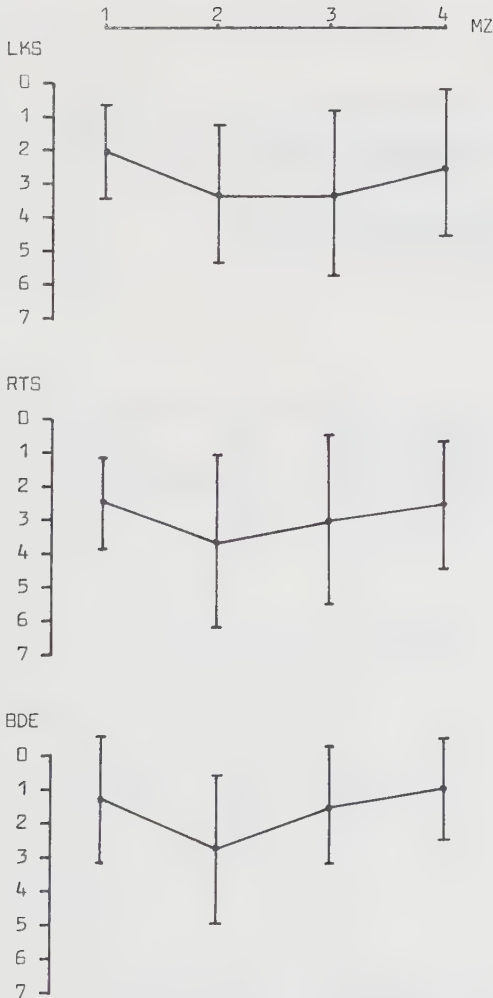
0,5 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

- 1) Einschränkung der perzeptiven Wahrnehmung unmittelbar nach Versuch (MZ 2) am stärksten gegenüber 1,0mg und 2,0 mg
- 2) Einpendeln auf Ausgangswerte am 2. bis 3. Versuchstag (MZ 3 und 4)

(Wertetabelle zur Abbildung 3 siehe Anlage 10)

Abbildung 3



Meßzeit 1: Learn: 3/4 Std. prae applicationem
Recall: 4 1/2 Std. post appl.

Meßzeit 2: Learn: 5 Std. post appl.
Recall: 7 1/2 Std. post appl.

Meßzeit 3: Learn: 8 Std. post appl.
Recall: 24 Std. post appl.

Meßzeit 4: Learn: 24 1/2 Std. post appl.
Recall: 48 Std. post appl.

Abbildung 4

Blockierung von Lernprozessen

Mittelwerte mit Standardabweichungen

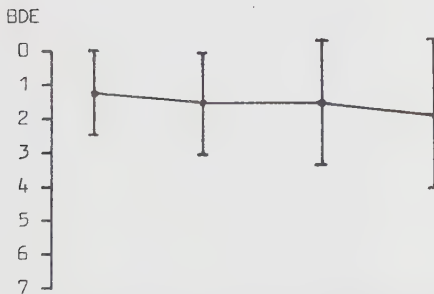
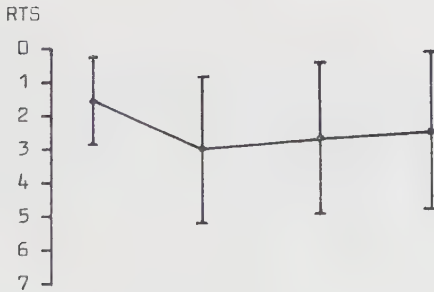
1,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

- 1) Geringerer Abfall nach Versuch als bei 0,5 mg (MZ 2),
besonders auffallend bei BDE
- 2) Ausgangswerte werden nicht ganz erreicht (MZ 3 und 4)

(Wertetabelle zur Abbildung 4 siehe Anlage 11)

Abbildung 4



MZ = Meßzeit 1: Learn: 3/4 Std. prae applicationem
Recall: 4 1/2 Std. post appl.

Meßzeit 2: Learn: 5 Std. post appl.
Recall: 7 1/2 Std. post appl.

Meßzeit 3: Learn: 8 Std. post appl.
Recall: 24 Std. post appl.

Meßzeit 4: Learn: 24 1/2 Std. post appl.
Recall: 48 Std. post appl.

Abbildung 5

Blockierung von Lernprozessen
Mittelwerte mit Standardabweichungen

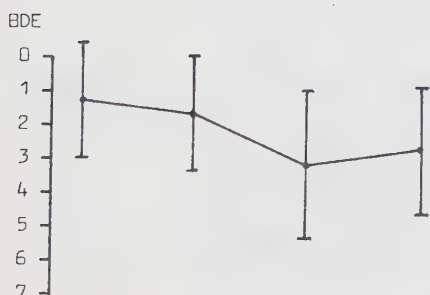
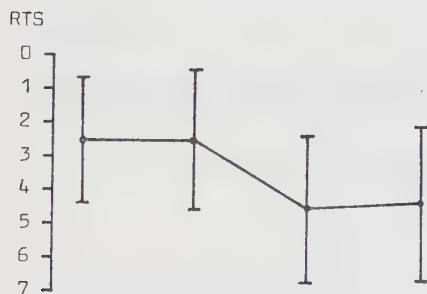
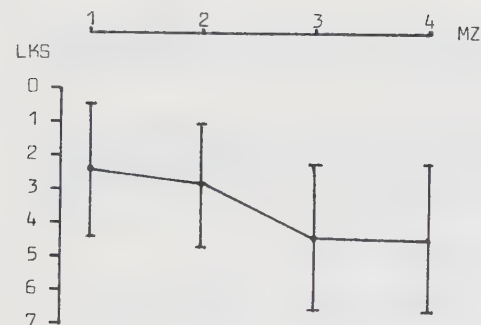
2,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

- 1) Unmittelbar nach Versuch ist die perzeptive Wahrnehmung am wenigsten im Vergleich zu den beiden anderen Dosen eingeschränkt
- 2) Deutliches Hang - over am 2. und 3. Versuchstag (MZ 3 und 4)

(Wertetabelle zur Abbildung 5 siehe Anlage 12)

Abbildung 5



MZ = Meßzeit 1: Learn: 3/4 Std. prae applicationem
Recall: 4 1/2 Std. post appl.

Meßzeit 2: Learn: 5 Std. post appl.
Recall: 7 1/2 Std. post appl.

Meßzeit 3: Learn: 8 Std. post appl.
Recall: 24 Std. post appl.

Meßzeit 4: Learn: 24 1/2 Std. post appl.
Recall: 48 Std. post appl.

Vergleich der beiden Prüfsubstanzen Flunitrazepam - Lormetazepam

Prüfstatistik: (erstellt vom Fachbereich Physikochemie und
Informatik/Department Biometrie und Statistik,
Schering AG/Berlin)

Die Auswertung erfolgte je Dosis!

Bei allen quantitativen Variablen wurde davon ausgegangen, daß
sich die Einflüsse der Faktoren Reihenfolge, Proband, Präparat
auf die Meßergebnisse durch folgendes Modell beschreiben lassen:

" Modell für eine multivariate dreifaktorielle Varianzanalyse "

$$y_{ijk} = u + \alpha_i^R + a_{ij}^P + \alpha_k^B + \alpha_{ik}^{RB} + e_{ijk}$$

$i = 1, 2$ Laufzahl der Reihenfolgen

$j = 1, 2, \dots, 6$ Laufzahl der Probanden innerhalb der
Reihenfolge und Dosierung

$k = 1, 2$ Laufzahl der Präparate

y_{ijk} = Beobachtungsvektor über die Meßzeitpunkte
des j. Probanden in der i. Reihenfolge
unter dem k. Präparat

α_i^R = Reihenfolgeeffekt (fixed)

a_{ij}^P = Probandeneffekt (random)

α_k^B = Präparateeffekt (fixed)

α_{ik}^{RB} = Wechselwirkung zwischen den Reihenfolgen
und den Präparaten

e_{ijk} = Restfehler, $\{e_{ijk}\}$ werden als unabhängig
voneinander und normalverteilt angenommen
($N(0, \sigma^2)$)

Unterschiede zwischen Präparaten und Reihenfolgen wurden multivariat auf dem Niveau $\alpha = 0,1$ geprüft.

Bei multivariat signifikanten Effekten wurde ein univariater Abbau vorgenommen und es wurden die Zeitpunkte angegeben, bei denen sich Unterschiede fanden.

Ergebnisse:

Bei der Prüfung der perzeptiven Wahrnehmung (Blockierung von Lernprozessen) ergaben sich Präparateunterschiede bei (siehe Abb. 6 - 8):

Dosis 0,5 mg: linke Silbe (LKS) - MZ 2 und 4 (Abb. 6)
Dosis 0,5 mg: rechte Silbe (RTS) - MZ 2 und 4

Dosis 1,0 mg: rechte Silbe (RTS) - MZ 1 und 2 (Abb. 7)

Dosis 2,0 mg: linke Silbe (LKS) - MZ 4
Dosis 2,0 mg: rechte Silbe (RTS) - multivariat (Abb. 8)
Dosis 2,0 mg: Silbenpaar (BDE) - MZ 3 und 4

Abbildung 6

Blockierung von Lernprozessen

Kurven der Mittelwerte mit Standardabweichungen bei 0,5 mg

Flunitrazepam versus Lormetazepam

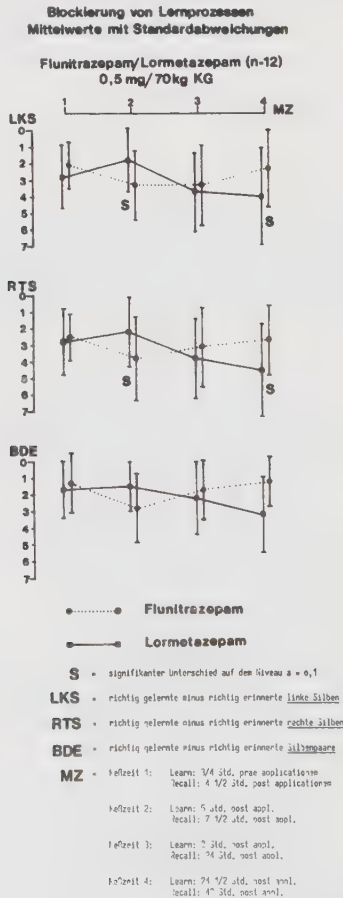


Abbildung 7

Blockierung von Lernprozessen

Kurven der Mittelwerte mit Standardabweichungen bei 1,0 mg
Flunitrazepam versus Lormetazepam

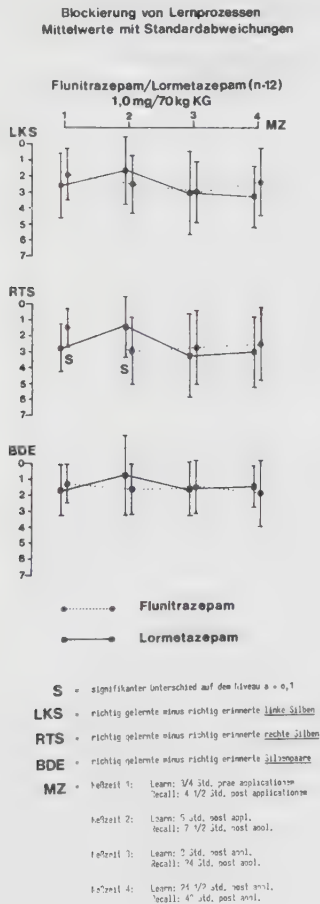
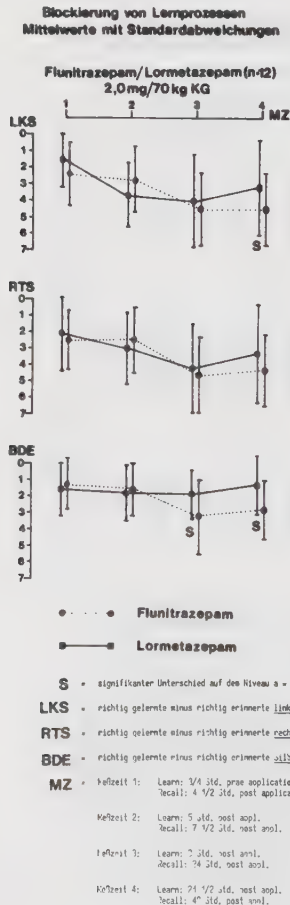


Abbildung 8

Blockierung von Lernprozessen

Kurven der Mittelwerte mit Standardabweichungen bei 2,0 mg
Flunitrazepam versus Lormetazepam



3.1.2. Photoaufnahme (Erinnerung an affektbetonte, aktive Handlungen)

3.1.2.1. Allgemeines

Der Versuchsperson wurde die Polaroidkamera vorher sehr genau erklärt. Auch seine Aufgabe in Verbindung mit der Kamera wurde deutlich besprochen, so daß die Versuchsperson ohne weitere Hilfestellung das Photo machen konnte (Bildausschnitt suchen, Kamera einstellen und aufnehmen).

Jeder Proband mußte 3 bzw. 6 Aufnahmen machen:

Photo 1 bzw. Photo 4: unmittelbar nach Einprägen der ersten
(MZ 1) Silben E1/E5 (ca. 1/2 Std. prae appl.)

Photo 2 bzw. Photo 5: unmittelbar nach Einprägen der Silben
(MZ 2) E2/E6 (ca. 5 1/2 Std. post appl.) auf
einem Spaziergang

Photo 3 bzw. Photo 6: nochmaliges Aufnehmen des Photos 2 bzw.
(MZ 3) 5 ca. 25 Std. post applikationem

Die Aufnahmen wurden abgefragt (Recall - Photo):

RP1 / RP4: ca. 5 Std. post applikationem

RP2 / RP5: ca. 24 Std. post appl.

3.1.2.2. Auswertung

Nach dem Einprägen der Silbenpaare machte der Proband eine Photoaufnahme (P1). 5 Stunden später wurde festgestellt, ob er sich an

die Aufnahme bzw. an den Bildausschnitt erinnerte (RP1). Dies geschah an 2 Meßzeitpunkten, wobei bei Meßzeit 3 der Proband versuchen sollte das bei Meßzeit 2 aufgenommene Photo - sozusagen als "Übereinstimmungsphoto" - nochmals zu machen. Die Übereinstimmung wurde festgestellt.

Die Auswertung wurde in Symmetrietabellen nach dem Mc - Nemar - Schema erstellt:

Wird eine Stichprobe zweimal auf ein alternatives Merkmal hin untersucht, ergeben sich Häufigkeiten, die nach einem Verfahren von Mc Nemar auf Signifikanz überprüft werden können.

Beispiel:

Erinnerung an eine Photoaufnahme

		Flunitrazepam		Summe
		nein	ja	
Lor- meta- zepam	nein	0 a	0 b	0
	ja	1 c	11 d	12
Summe		1	11	12

Man kann der Tabelle folgendes entnehmen:

1. Alle 12 Probanden konnten sich nach Lormetazepam an das Photo erinnern.
2. Unter Flunitrazepam konnte sich 1 Proband an das

Bild nicht mehr erinnern, der jedoch bei der entsprechenden Dosis Lormetazepam keine Amnesie zeigte.

Zur Berechnung der Signifikanz wurde folgende Formel benutzt:

$$\chi^2 = \frac{(\frac{b-c}{b+c} - 1)^2}{b+c}$$

3.1.2.3. Ergebnisse

0,5 mg Flunitrazepam (n=12)

Bei 1 Probanden wurden folgende amnestischen Ausfälle registriert:

- a) er konnte sich nicht an die aktive Handlung (= Photoaufnahme P1) zur MZ 1 erinnern
- b) ebenfalls war ihm der Bildausschnitt, den er photographiert hatte, nicht erinnerlich
- c) die Photos P2 und P3 stimmten nicht überein

1,0 mg Flunitrazepam (n=12)

Bei 1 Probanden wurden amnestische Ausfälle registriert:

- a) er konnte sich nicht mehr an die aktive Handlung des Photographierens zur MZ 1 erinnern (P1)

- b) ebenfalls war ihm der Bildausschnitt, den er photographiert hatte, nicht erinnerlich

2,0 mg Flunitrazepam (n=12)

Bei 1 Probanden stimmten die beiden Photos P2 und P3 nicht überein

Insgesamt hatten also 3 von 36 Versuchspersonen Störungen der Erinnerung an die photographische Aufnahme!

Vergleich der beiden Prüfsubstanzen Flunitrazepam - Lormetazepam

Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Präparaten!

3.2. Subjektive und objektive Befindlichkeit

3.2.1. Befindlichkeits - Skala (Bf-S) nach ZERSCHÉV, D.v.

3.2.1.1. Allgemeines

Bei der Anweisung zum Ausfüllen des Bf-S - Bogens wurden die Versuchspersonen besonders darauf hingewiesen, daß sie sich beim Beantworten der Eigenschaftspaare schnell, d.h. ohne lange zu überlegen, entscheiden sollten, welche der beiden Eigenschaften ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Es wurde ein bestimmtes Zeitlimit (3min) für die Beantwortung gesetzt. (Näheres unter 2.4.2.2.1.)

Innerhalb jeder Prüfperiode wurde der Bf-S - Bogen zu 5 Meßzeiten angelegt, die sich wie folgt verteilten:

MZ 1:	ca. 1 Std. prae applikationem	} 1. Versuchstag
MZ 2:	5 1/2 Std. post appl.	
MZ 3:	8 1/4 Std. post appl.	
MZ 4:	25 Std. post appl.	(= Morgen des 2. Versuchstages)
MZ 5:	49 Std. post appl.	(= Morgen des 3. Versuchstages)
(Vergleiche Zeitplan unter 2.4.1. Seite 6ff)		

3.2.1.2. Auswertung

Für jeden Bf-S - Fragebogen (siehe Anlage 4) wurde ein Gesamtrohwert der 28 Gegensatzpaare nach Angabe des CIPS - Booklets "Internationale Skalen für Psychiatrie" gebildet.

Hierbei entsprechen die dazu eingeführten Variablen SCORE 1 bis 5 den Gesamtrohwerten der 28 Gegensatzpaaren zu den entsprechenden 5 Meßzeiten!

Die Punkte der Gesamtrohwerte verteilen sich für die einzelnen Antworten wie folgt:

- 0 Punkte - für ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort,
das den positiven Pol eines Begriffspaares bildet,
 - 1 Punkt - für ein Kreuz in dem Rubrik - Kästchen "weder - noch",
 - 2 Punkte - für ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort,
das den negativen Pol eines Begriffspaares bildet,
- das heißt: je größer die Anzahl der Punkte (= je größer der Gesamtrohwert), desto schlechter ist sein momentanes subjektives Befinden!

Eine Auswertung entfällt bei 3 oder mehr fehlenden Angaben pro Fragebogen (d.h. Missing Data > 10%). Sie wird frag-

würdig hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Test-
ergebnisse bei Probanden mit einem Verbal - IQ < 80 ,
im Falle massiver Zeitüberschreitung beim Ausfüllen der
Bogen, bei Fremdhilfe oder Abschreiben etc. im Gruppen-
versuch. Da die Testnormen nur für Altersklassen zwischen
20 und 64 Jahren gelten, kann ein geringeres oder
höheres Alter einer Versuchsperson ebenfalls einen
Ausschlußgrund darstellen.

3.2.1.3. Ergebnisse

Siehe umseitig!

Abbildung 9

Subjektives Befinden - Bf-Skala n. Zerssen

Mittelwerte mit Standardabweichungen

0,5 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

Das subjektive Befinden war nach Beendigung des Versuches besser als vorher. Es blieb auch während der folgenden Tage annähernd gleich!

(Wertetabelle zur Abbildung 9 siehe Anlage 13)

Abbildung 9

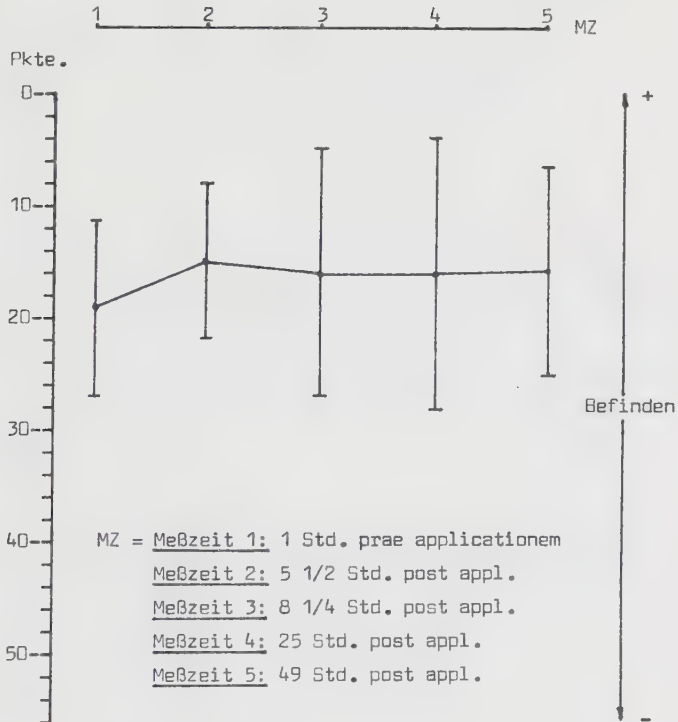


Abbildung 10

Subjektives Befinden - Bf-Skala n. Zerssen

Mittelwerte mit Standardabweichungen

1,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

Hier war ein geringer Abfall nach Versuchsende zu verzeichnen. Die Stimmung der Versuchspersonen erreichte jedoch schnell wieder ihren Ausgangswert und stieg zum folgenden Tag sogar weiter an, um sich dann auf diesem Stimmungsniveau einzupendeln!

(Wertetabelle zur Abbildung 10 siehe Anlage 14)

Abbildung 10

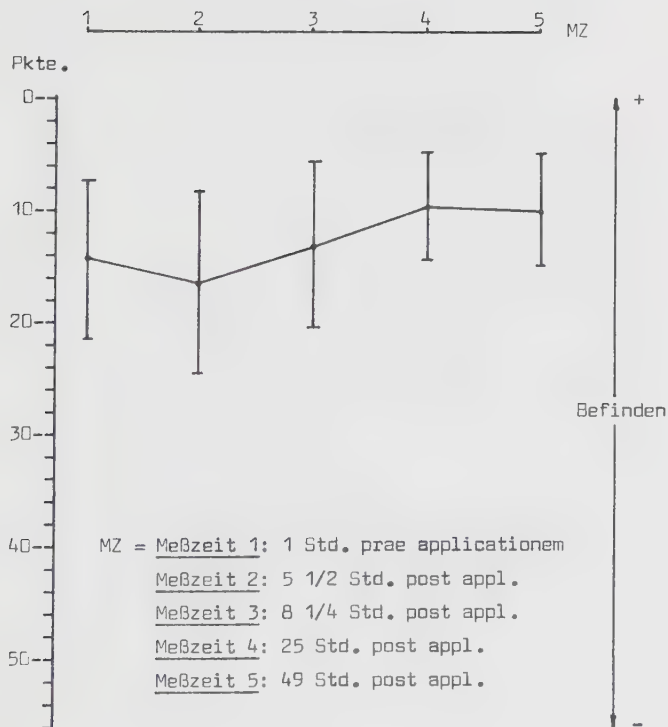


Abbildung 11

Subjektives Befinden - Bf-Skala n. Zerssen

Mittelwerte mit Standardabweichungen

2,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

Das Befinden war hier im Vergleich zu 0,5 mg und 1,0 mg stärker negativ beeinflusst und sackte im Laufe des 1. Versuchstages noch weiter ab. Erst am nächsten Tag fühlten sich die Probanden wesentlich besser.

(Wertetabelle zur Abbildung 11 siehe Anlage 15)

Abbildung 11

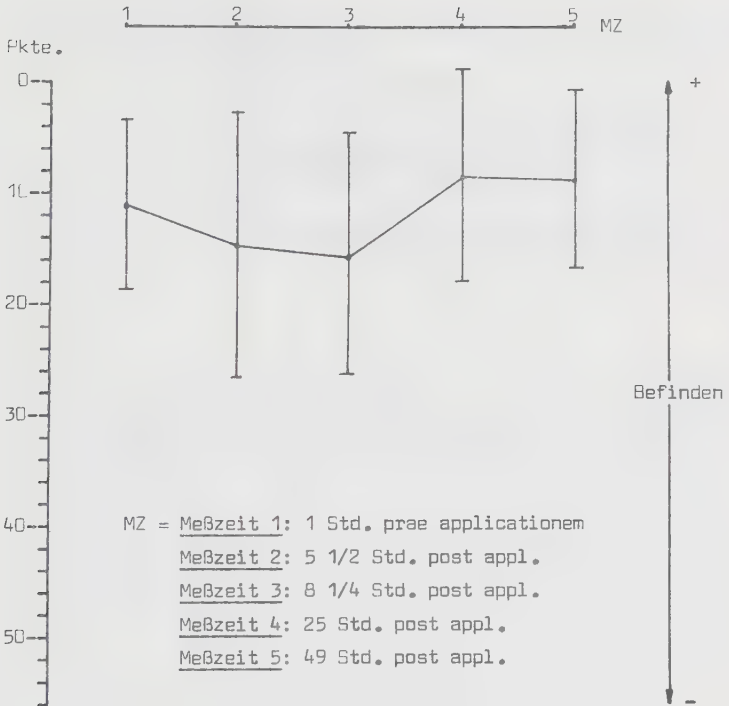


Abbildung 12

Vergleich der beiden Prüfsubstanzen Flunitrazepam - Lormetazepam

Subjektives Befinden - Bf-Skala n. Zerssen

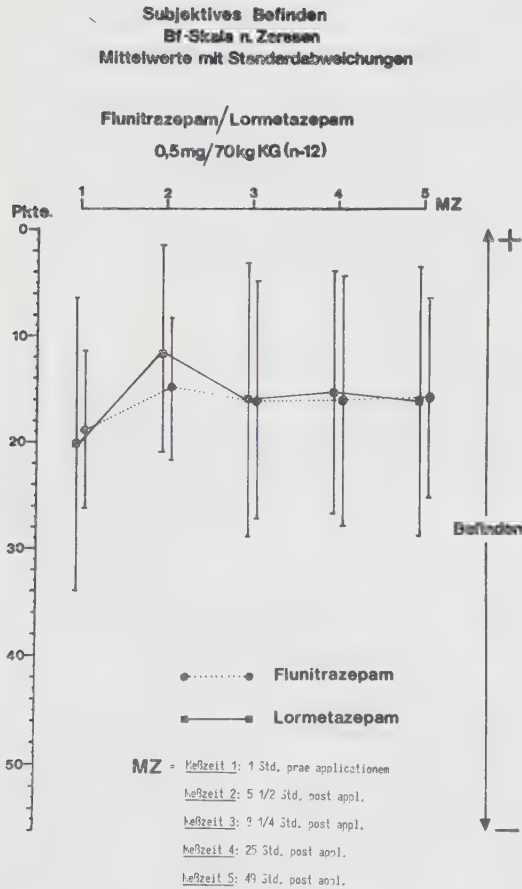
Mittelwerte mit Standardabweichungen

0,5 mg Flunitrazepam - Lormetazepam / 70 kg KG

(n = 12)

Es ergaben sich nur bei der Dosis 0,5 mg Unterschiede
zwischen den Reihenfolgen, und zwar bei den Meßzeiten
4 und 5!

Abbildung 12



3.2.2. Nebenwirkungen

3.2.2.1. Allgemeines

Hier sei nur erwähnt, daß es sich fast ausschließlich um subjektive Beobachtungen handelte. Die einzigen objektiven Aussagen über evtl. Nebenwirkungen und Verträglichkeit der Testsubstanzen ließen sich nur aus dem "Beobachtungsbogen" (Anlage 5) ersehen, der während der 4-stündigen Schlafperiode des Probanden geführt wurde.

3.2.2.2. Auswertung

Die Ergebnisse wurden in Symmetrietabellen dokumentiert und nach dem Mc Nemar - Test (siehe Seite 35) auf Signifikanz geprüft.

3.2.2.3. Ergebnisse

Für die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden folgende Meßzeiten definiert:

MZ 1: Zeitraum von 10 min prae appl. bis 4 Std. post appl.

MZ 2: Zeitraum von 4 Std. post appl. bis 4 1/2 Std. post appl.

MZ 3: Zeitraum von 4 1/2 Std. post appl. bis 24 Std. post appl.

Abbildung 13

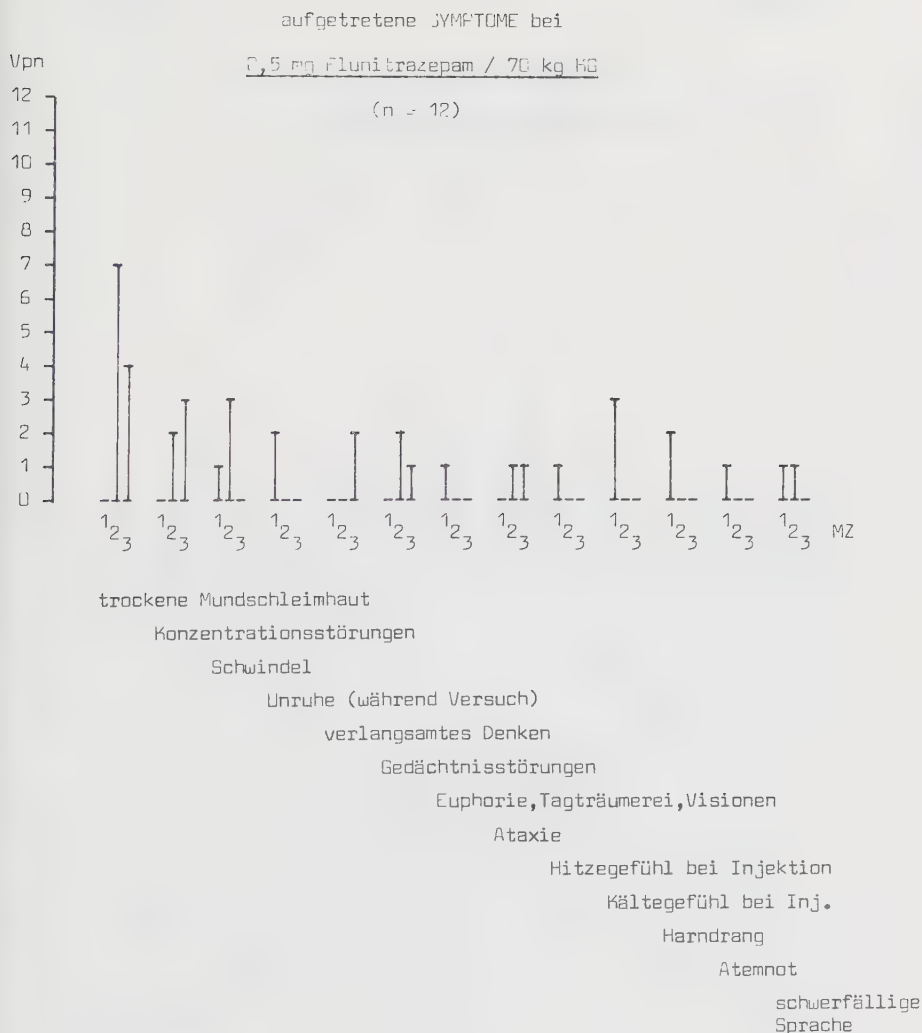


Abbildung 14

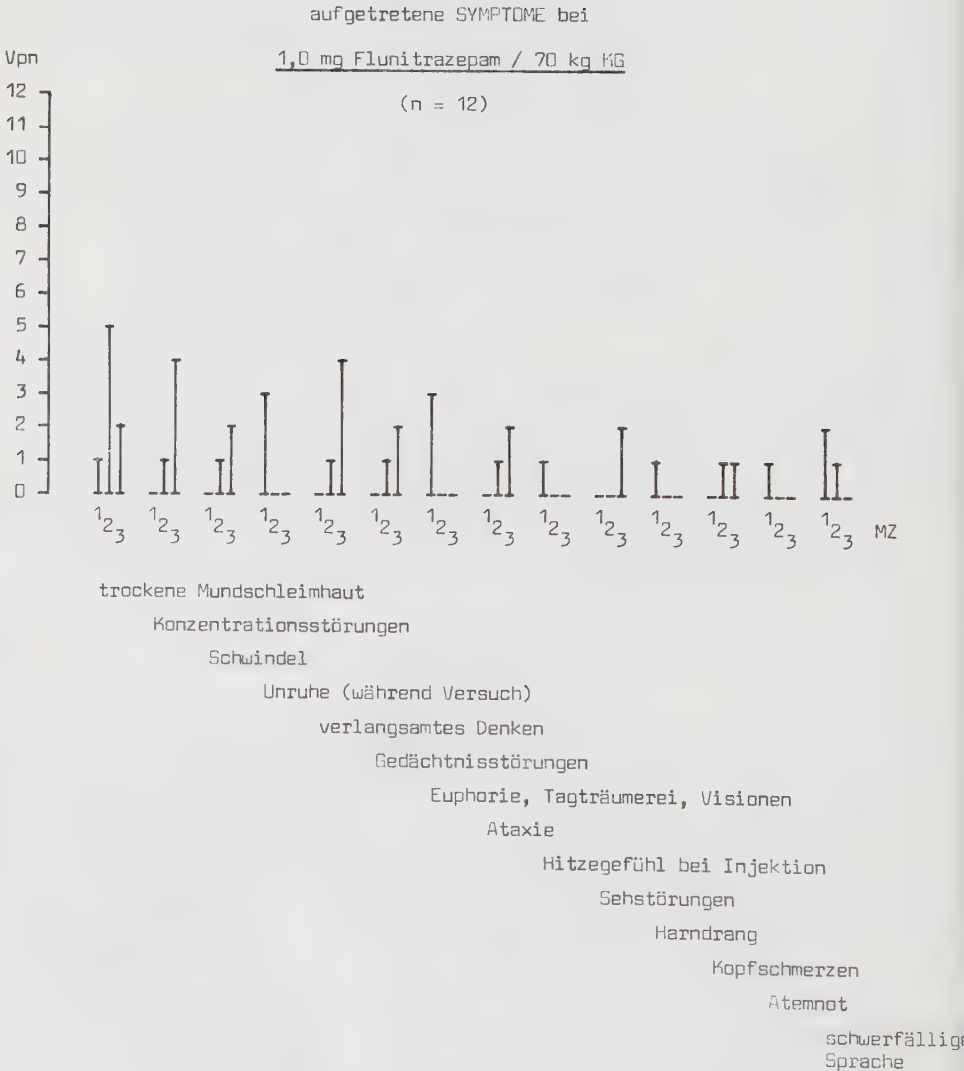
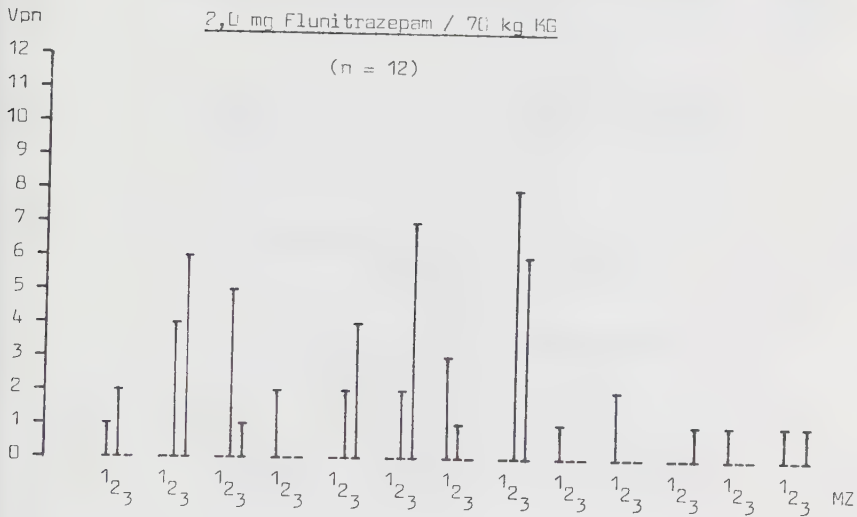


Abbildung 15

aufgetretene SYMPTOME bei
2,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG
 (n = 12)



trockene Mundschleimhaut
 Konzentrationsstörungen
 Schwindel
 Unruhe (während Versuch)
 verlangsamtes Denken
 Gedächtnisstörungen
 Euphorie, Tagträumerei, Visionen
 Ataxie
 Hitzegefühl bei Injektion
 Kältegefühl bei Inj.
 Sehstörungen
 Harndrang
 Kopfschmerzen

Abbildung 16

Vergleich der beiden Prüfsubstanzen Flunitrazepam - Lormetazepam

aufgetretene SYMPTOME bei

2,0 mg Flunitrazepam - Lormetazepam / 70 kg KG

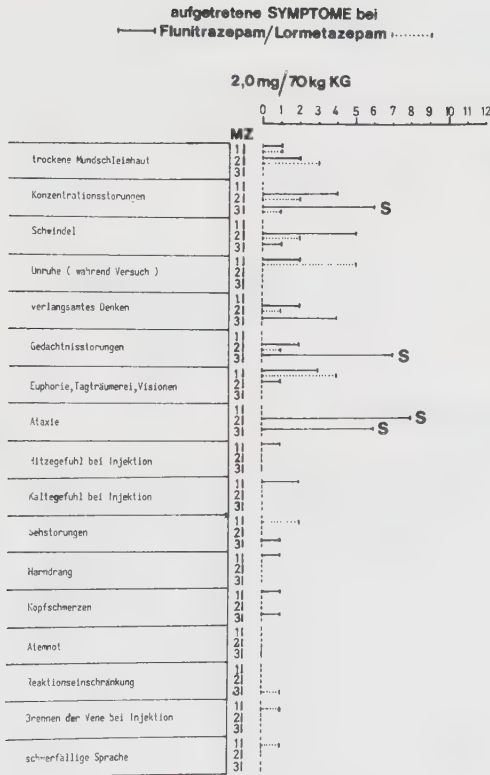
(n = 12)

Signifikante Symptomunterschiede zugunsten von Lormetazepam ergaben sich nur bei der Dosis 2,0 mg .

Es waren folgende Symptome betroffen:

1. Konzentrationsstörungen zur MZ 3
2. Gedächtnisstörungen zur MZ 3
3. Ataxie zur MZ 2 und MZ 3

Abbildung 16



MZ: Maßzeit 1: Zeitraum von: 10 min präe appl. bis 4 Std. post appl.

Maßzeit 2: Zeitraum von: 4 Std. post appl. bis 4 1/2 Std. post appl.

Maßzeit 3: Zeitraum von: 4 1/2 Std. post appl. bis 24 Std. post appl.

S: signifikanter Unterschied auf dem Niveau $\alpha = 0,1$

3.3. Dosis - Wirkungsbeziehungen

3.3.1. Berechnung

Zur Berechnung der Dosis - Wirkungsbeziehungen wurde eine quadratische bzw. lineare Anpassung je Meßzeit vorgenommen.

$$y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 \quad X = \text{Dosis}$$

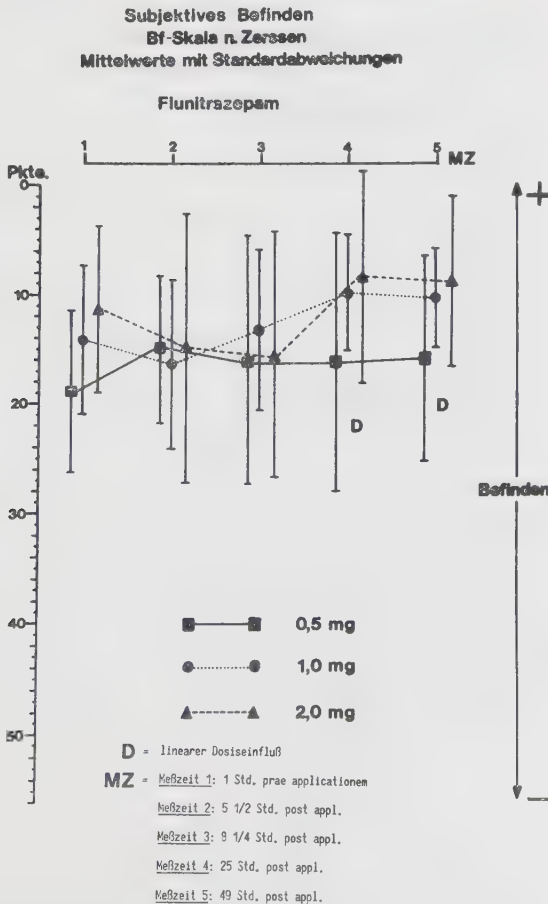
3.3.2. Ergebnisse

Aus der quadratischen Anpassung ergab sich in keinem Fall eine signifikante Dosis - Wirkungsbeziehung.

3.3.2.1. Subjektives Befinden (Bf-S)

Für die Meßzeiten 4 und 5 konnte bei Flunitrazepam ein linearer Dosisseinfluß für die aus den 28 Gegensatzpaaren gebildeten Gesamtrohwerten der Bf-S - Bogen nachgewiesen werden.

Abbildung 17



4. DISKUSSION

Schon in früheren Publikationen wurde auf die Beeinträchtigung des zerebralen Leistungsvermögens mit Störungen der Memorisationsprozesse unter dem Einfluß von Psychopharmaka hingewiesen (Boening 1977, Mühlen 1978, Ganner 1974).

Kugler et al. haben in der 1975 erschienen Arbeit "Metabolisch - toxisch verursachte amnestische Episoden" gezeigt, daß gewisse Psychopharmaka die "höchsten integrativen Leistungen beeinträchtigen können, wenn sie nur eine geringfügige Veränderung oder Abnahme des Funktionsumsatzes bewirken. Es wird dann die Memorisation oder Speicherung von Wahrnehmungen im Gedächtnis, in erster Linie deren Übernahme aus dem Immediat- oder Ultrakurzzeit- in das Kurz- und Langzeitgedächtnis gestört". Bei der Bezeichnung eines metabolischen Einflusses auf die zerebralen Funktionen müßte in der Tat, um Kritik vorzubeugen, der Zusatz "neuronaler Stoffwechsel" besonders darauf hinweisen, daß der Stoffwechsel der Neuren des Gehirns gemeint ist und es sich dabei um Änderungen des oxydativen oder enzymatischen Stoffwechsels von Ganglienzellen des Gehirns handelt. Unter diesen metabolischen Störungen sind somit

keine Stoffwechselstörungen in den großen Organen des Körpers gemeint.

Die Bezeichnung "toxisch" wird auf unerwünschte Einflüsse bestimmter exogen zugeführter oder im Körper entstandener Substanzen bezogen, die eine extreme Störung der Funktion hervorrufen. Toxische Einflüsse können den Funktionsstoffwechsel verändern, sie können sowohl reversibel sein, als auch bei entsprechender Intensität und Dauer den Strukturumsatz der Zellen soweit schädigen, daß es zu irreversiblen Strukturveränderungen kommt. Allgemein wird die Bezeichnung "toxisch" solchen Stoffwechselveränderungen vorbehalten, die das Ausmaß flüchtiger, reversibler Störungen überschreitet, die man als Begleiterscheinungen einer Therapie in Kauf nehmen muß. Auch jede Narkose könnte im weitesten Sinne als ein toxischer Einfluß auf den neuronalen Stoffwechsel gewertet werden, da durch bestimmte Substanzen mit unterschiedlichen Hauptangriffsorten auf die Neurensysteme des Gehirns bestimmte zerebrale Funktionen des Gehirns gedrosselt, vermindert oder völlig ausgeschaltet werden. Es wird im allgemeinen die Bezeichnung "toxisch" in diesem Zusammenhang vermieden.

In Übereinstimmung mit früheren Befunden (Kugler 1975) konnte gezeigt werden, daß eine Beeinträchtigung von Gedächtnisleistungen durch Hypnoanalgetika induzierbar ist. Eine entscheidende

Rolle wird hierbei dem komplizierten Geschehen bei der für Memorisationsprozesse wichtigen Eiweißbildungen zugeschrieben, da die Initiation des Zusammenschlusses von Oligo- zu Polypeptiden und zur weiteren Bildung von Proteinen unter dem Einfluß von Enzymen sehr störanfällig zu sein scheint. Diese für die Memorisation entscheidende Proteinbildung in den Neuren wird offensichtlich durch Einflüsse von Psychopharmaka auf den neuronalen Stoffwechsel (zerebrale Zirkulationsänderungen, Stoffwechselstörungen in den Neuren) gestört. Da die Prozesse, die der Reproduktion bereits gespeicherter Erinnerungen dienen, weniger beeinflusst werden, kommt es zum Auftreten amnestischer Episoden ohne Orientierungsstörungen. (Amnestische Episoden bezeichnet man als "Einschränkung des Vermögens, sich an relativ kurze Zeit, d. h. viele Minuten bis mehrere Stunden zurückliegende Ereignisse erinnern zu können, sofern der Betroffene in dieser Zeitspanne wach, besonnen, orientiert und zu koordinierten zielstrebigem Handlungsabläufen fähig war und keine neurologische oder andere psychische Störungen hatte" - Kugler 1978). Andere zerebrale Leistungen sind dabei nicht wesentlich beeinträchtigt, so daß der Betroffene durchaus in der Lage ist, in den später nicht mehr erinnerten Zeitabschnitten geordnet zu handeln, d. h. Wahrnehmungen und Erlebnisse zu

haben, Sinneseindrücke sowohl zu perzipieren, als auch zu apperzipieren, das heißt über die elementaren Empfindungen hinaus komplexe Wahrnehmungen zu erlangen und darauf auch korrekt zu reagieren. Das korrekte Reagieren setzt seinerseits voraus, daß Wahrnehmungen mit bereits gespeicherten, im Gedächtnis verankerten Erlebnisinhalten verglichen werden können, so daß Assoziationen entstehen. Aus dem Verhalten der Betroffenen kann entnommen werden, daß diese Vorgänge ungestört ablaufen, da weder Fehlhandlungen noch Begleitzeichen von Verwirrtheit registriert wurden. Nichtsdestoweniger stellte sich nach dem Durchlaufen derartiger Zeitabschnitte im Erleben ein gewisser Befremdungseffekt ein, da für die abgelaufene Zeitspanne keine befriedigenden Erinnerungsspuren geblieben waren. Daraus könnte manchmal sogar Unruhe und Angst entstehen.

Es scheint infolgedessen bei einer Störung des neuronalen Stoffwechsels zu einer progressiven Einengung verschiedener zerebraler Funktionen zu kommen, deren unterschiedliche Kombination eine Reihenfolge bestimmter klinischer Syndrome ergibt (Tabelle 7).

Tabelle 7

Funktionsstörungskombinationen bei verschiedenen Bewußtseinszuständen

klinisches Syndrom	Gedächtnis	Vigilanz	Besonnenheit	Orientierung
normaler Wach- zustand	+	+	+	+
amnestische Episode	0	+	+	+
besonnener Dämmer- zustand	0	0	+	+
Dämmerzustand	0	0	0	+
Verwirrtheit	0	0	0	0

Wie aus unseren Beobachtungen ersichtlich, kam es in der Tat bei einem bestimmten Anteil, nämlich bei 4 von 36 Fällen, unter Flunitrazepam zum Auftreten von Gedächtnisausfällen:

Fall 1 bis 3: Amnesie der Photoaufnahmen (siehe Seite 36 unter 3.1.2.3.)

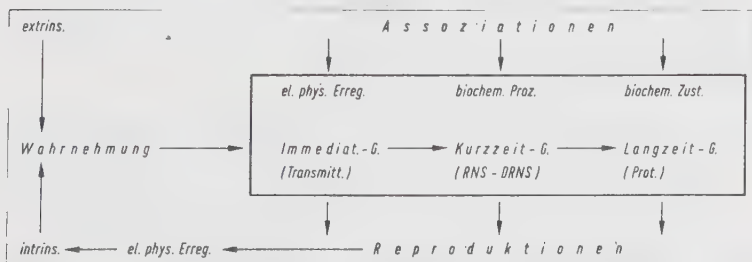
Fall 4: Der Proband P. M. konnte sich am Spätnachmittag des Versuchstages nicht mehr daran erinnern, daß er unmittelbar nach Versuchsende Silben (E2) lernen mußte.

Gewisse Anhaltspunkte bestätigen, daß darüberhinaus auch kurze Zeitspannen vor der eingeleiteten medikamentösen Hypnoanalgesie nicht mehr erinnert werden konnten. Der Grund dürfte vermutlich darin zu suchen sein, daß keine befriedigende Übernahme von Wahrnehmungen, die zunächst im "Immediat - Gedächtnis" (Vester 1973, 1975) oder Ultrakurzzeit - Gedächtnis verarbeitet werden in das Kurzzeit - Gedächtnis und weiterhin in das Langzeit - Gedächtnis erfolgte. Diese Ultrakurzspeicher dienen dazu, sowohl von den Sinnesorganen neu vermittelte, exterozeptive oder extrinsische Wahrnehmungen, wie auch ekmnestische oder intrinsische Zwischenergebnisse mentaler Prozesse "für kurze Zeit zu speichern und dann wieder zu löschen" (Peters 1969). Der löschrare Ultrakurzspeicher hat seine Grundlage in elektrophysiologischen Erregungsabläufen, in die vermutlich Hunderte, wenn nicht Tausende von Ganglienzellen mit bestimmten Impulsmustern einbezogen sind, die vorübergehend zu funktionstüchtigen Systemen

zusammengeschlossen werden; dazu müssen an den Synapsen die mit den elektrischen Erregungsabläufen unabdingbar verbundenen Transmitter - Freisetzungen ungestört erfolgen können. Erst nach einer zeitlichen Mindestdauer dieser Vorgänge von 10 - 30 Sekunden kommt es zu biochemischen Prozessen, an denen nach den Ergebnissen bei Lernversuchen Desoxyribonukleinsäuren (DNS) und Ribonukleinsäuren (RNS) maßgeblich beteiligt sein dürften und zur "Fixierung" führen (Abb. 19).

Abbildung 19

Schema der Beteiligung elektrophysiologischer Erregungen und biochemischer Prozesse an den Speicherungsprozessen im Immediatgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis (Kugler et al. 1975)



Nach wiederholtem Aktivieren gleicher oder ähnlicher elektrophysiologischer Erregungsabläufe durch den Kreisschluß über Reproduktionen und intrinsischer Wahrnehmung oder auch durch

Assoziationen entstehen unter dem Einfluß von Enzymen sodann Proteine, die einen dauerhaften biochemischen Zustand zur Speicherung im Langzeitgedächtnis bewirken (10).

Die bei den in der Anaesthesiologie verwendeten Benzodiazepinen (Rohypnol^R u. a.) aufgetretenen amnestischen Episoden können nicht als substanzspezifisch betrachtet werden; sie kommen in ähnlicher Form auch bei vielen anderen dem Körper zugeführten Stoffen vor, wenn sie in niedriger Dosierung den Funktionsumsatz der zerebralen Neurensysteme vermindern. Weiter ist zu vermuten, daß durch endogene Stoffwechselentgleisungen im Zusammenhang mit Funktionsmängeln großer Körperorgane (Leber, Niere, Pankreas, Lunge, Herz-Kreislaufsystem) solche amnestischen Episoden auftreten können, wenn eine ungenügende Versorgung des Gehirns mit energiereichen Substanzen (Sauerstoff, Glukose) oder ein ungenügender Antransport von Aminen zum Aufbau von Enzymen oder anderen Proteinen resultiert.

Außerdem spielen für die Memorisation Schwankungen des vegetativen Ausgangsverhaltens und Vigilanz-Schwankungen im zirkadianen Rhythmus eine Rolle. Sie können die Fähigkeit Wahrnehmungen aufzunehmen verändern und beeinflussen. Amnestische Episoden sind also nicht ausschließlich Begleiteffekte von Flunitrazepam! (9, 10, 11, 14, 17)

Die von mehreren Autoren (2, 3, 5, 6, 13, 18) berichtete amnesierende Wirkung von Flunitrazepam kann für anaesthesiologische Zwecke durchaus erwünscht sein, wenn dadurch

bei postoperativen Schmerzzuständen oder der Notwendigkeit stationärer Behandlung die Erinnerungsfähigkeit des Patienten vermindert wird.

De Castro (2) äußerte sich wie folgt: "Für die Anaesthesiologie ist Flunitrazepam (Rohypnol^R) ein hochspezifisch und rasch wirkender, sehr effektiver Schlafinduktor mit amnesierender Wirkung, der sich gut handhaben läßt. Das Präparat ruft ein Minimum an Nebenwirkungen (siehe auch Speth, Sohler, Ritter 1978) hervor. Wird es mit einem zentral angreifenden Analgetikum und einem Curarepräparat (vorzugsweise mit Fentanyl und Pancuron) kombiniert, ermöglicht es eine qualitativ sehr gute Narkose vom Typus der 'Ataranalgesie'".

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde das Benzodiazepin Flunitrazepam (Rohypnol^R).
2. Bei insgesamt 36 gesunden männlichen Versuchspersonen (3 Gruppen a 12 Probanden für die Dosen 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg) wurden subjektives Befinden, Nebenwirkungen und amnesierende Wirkung nach intravenöser Gabe von Flunitrazepam untersucht. Die Versuche waren als Doppelblindstudie gegenüber gleichen Dosen Lormetazepam ausgelegt.
3. Das subjektive Befinden war bei
0,5 mg: besser nach Versuchsende und während der folgenden Tage
1,0 mg: nach Versuchsende etwas schlechter als vorher, dann erfolgte schnelle Besserung noch am selben und weiterer Anstieg des Befindens am folgenden Tag
2,0 mg: schlechteres Befinden nach dem Versuch nahm im Laufe des Tages noch weiter zu; erst am nächsten Tag erfolgte gute Besserung.
4. Nebenwirkungen
Bei 2,0 mg wurden Symptome wie Konzentrationsstörung, Gedächtnisstörung und Ataxie bei über der Hälfte der Versuchspersonen festgestellt.

5. Bei 4 der 36 Probanden traten amnestische Episoden ohne Orientierungs- und Verhaltensstörungen auf (je einmal bei 0,5 mg und 1,0 mg; zweimal bei 2,0 mg).

Bei 11 der 36 Versuchspersonen konnte man einzelne kurzdauernde Gedächtnislücken feststellen (je zweimal bei 0,5 mg und 1,0 mg; siebenmal bei 2,0 mg).

Diese Einschränkung der zerebralen Gedächtnisleistung könnte in der Anaesthesiologie unter gewissen Umständen (postoperative Schmerzempfindung) wünschenswert sein.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BOENING, J.: Ictus amnesticus und Psychopharmakatherapie
17. Neuropsychiatr. symp. Pula, Jugoslawien, 7.-12. Juni
(1977), 52
2. DE CASTRO, J.: L'utilisation en anesthésiologie du Ro 5-4200.
Premières observations cliniques. Ars Med. (Gand) 27, 1233 -
1268 (1972)
3. DUNDEE, J. W. & PANDIT, S. K. (1972): Anterograde amnesic
effects of pethidine, hyoscine and diazepam in adults.
Brit. J. Pharmacol. 44, 140
4. GANNER, H.: Ictus amnesticus. Ärztl. Praxis 26 (1974) 1872 -
1876
5. GEORGE, K. A. & DUNDEE, J. W. (1977): Relative amnesic
actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man.
Brit. J. clin. Pharmacol.
6. GESTIN, Y.: Introduction d'une nouvelle benzodiazépine en
anesthésiologie, le Ro 5-4200. Ann. Anesth. franc. 13,
541 - 547 (1972)
7. F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO. AG, Basel: "Rohypnol" - zur
Schlafinduktion in der Anaesthesiologie

8. HÜGIN, W., HOSSLER G., GEMPERLE M.: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie (Roche 1976)
9. KUGLER, J.: Gedächtnisstörungen bei zerebralen Zirkulationsstörungen. Ärtzl. Praxis 26 (1974) 2193 - 2199
10. KUGLER, J., DOENICKE, A., LAUB M.: Metabolisch - toxisch verursachte amnestische Episoden. Münchn. Med. Wschr. 117/40 (1975) 1585 - 1592
11. KUGLER J.: Angriffspunkt: die Neurensysteme. Ärtzl. Praxis 30 (1977) 1484 - 1488
12. Kuschinsky G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung (7. Auflage 1975)
13. MARTI, W. K., GUMPENBERGER, H., LUCAS, M., VEGA, J. F.: Evaluation of Ro 5-4200 as Principal Narcotic Agent in 1.017 Anesthetics for Major Surgery. Vortrag, 4^e Congrès européen d'anesthésiologie, Madrid, 5. - 11. 9. 1974
14. MÜHLEN, H. von der: Der "geordnete Dämmerzustand" als lithiuminduzierte Komplikation. PSYCHO 4 (1978, 174 - 176)
15. MÜLLER, D., KUNZE, H. G., SCHMACK, R.: Differentialdiagnostische Fragestellung: traumatischer Dämmerzustand oder amnestische Episode ? Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 119/1 (1976) 157 - 165

16. PETERS, U. H.: Ein informationspsychiatrisches Psychostrukturmodell des Gedächtnisses. Methods of Inform. In: Med. - Method. Inform. Med. 8 (1969) 78 - 84
17. REICHENMILLER, H. E.: Amnestische Episoden Therapiewoche 36 (1974) 3901 - 3909
18. STEENBERGE, A., van: Le Ro 5-4200 en anesthésie. Vortrag, 4^e Congrès européen d'anesthésiologie, Madrid, 5.-11.9.1974
19. ÜBERLA, K.: "Biomathematik" - Erläuterungen und Lernhilfen (1976)
20. VESTER, F.: Denken, Lernen, Vergessen. Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart 1975
21. VESTER, F.: Hormone und die Umwelt des Menschen. Die Kapsel 31 (1973) 1343 - 1399
22. ZERSEN, D. v., KOELLER, D. -M. und REY, E. -R.: Die Befindlichkeitsskala - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeits-Störungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnitt-Untersuchungen. Arzneimittel-Forschung 1970, 20, 915 - 918

Einschluß- bzw. Ausschußkriterien der Versuchspersonen

(Nach Maßgabe von Prof. Doenicke und Prof. Kugler)

- Alter: 21 - 45 Jahre
- Gewicht: 50 - 90 kg
- EEG: ohne Funktionsanomalien
- EKG: innerhalb der Norm
- keine pathologischen Laborbefunde
- keine pathologischen klinischen Befunde
- keine Psychose
- keine schwerwiegenden Organerkrankungen (auch nicht mehr bestehende)
- keine schwerwiegende akute oder chronische Nierenfunktionsstörung
- keine Akut-Behandlung mit Psychopharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquillantien, Stimulantien) und akute Drogenabhängigkeit. Das Behandlungsende sollte mindestens 2 Wochen zurückliegen.
- freiwillige Teilnahme (Einverständniserklärung Anlage 9)

VersuchspersonenGRUPPE 1 0,5 mg / kg Körpergewicht

<u>Proband</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Bes. anamn. Befunde</u>
1. K.S.	24 (J)	83 (kg)	Rhinitis, Raucher
2. G.K.	22	72	
3. K.A.	22	82	
4. V.D.	36	68	
5. R.M.	22	76	Raucher
6. P.S.	28	70	Rhinitis, Raucher
7. S.M.	22	100	
8. L.S.	19	64	Raucher
9. G.G.	19	77	Angina, Heuschnupfen
10. H.R.	30	67	
11. V.D.	20	76	Pharyngitis
12. M.B.	36	77	Raucher
Ø	25	76	5 Raucher, 3 Rhinitis

GRUPPE 2 1,0 mg / kg Körpergewicht

<u>Proband</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Bes. anamn. Befunde</u>
1. S.M.	30 (J)	65 (kg)	Raucher
2. F.W.	27	64	Raucher, unklare cerebr.
3. M.E.	22	70	Rhinitis Störung
4. M.D.	22	74	Rhinitis
5. K.H.	24	74	
6. M.H.	19	65	
7. G.B.	28	70	
8. N.K.	24	86	Raucher
9. B.M.	21	63	Raucher
10. R.R.	22	74	
11. G.J.	30	62	
12. K.V.	22	83	Raucher
Ø	24	71	5 Raucher, 2 Rhinitis

VersuchspersonenGRUPPE 3 2,0 mg / kg Körpergewicht

<u>Proband</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Bes. anamn. Befunde</u>
1. H.R.	25 (J)	56 (kg)	Pharyngitis
2. H.S.	20	78	Raucher
3. D.P.	29	72	Raucher
4. P.D.	24	72	Heuschnupfen
5. H.L.	23	75	Raucher
6. P.M.	24	67	Raucher
7. J.S.	21	70	
8. M.B.	23	73	
9. W.K.	28	80	
10. R.R.	35	75	Raucher, Pharyngitis
11. K.K.	22	80	Raucher
12. W.S.	23	56	Raucher
Ø	25	71	7 Raucher, 2 Pharyngitis

Durchschnitt aller 36 Probanden:

25 Jahre

73 kg Gewicht

Anlage 2

Prägen Sie sich bitte die folgenden 7 Doppelsilben nacheinander ein! Lernen Sie dabei jede Doppelsilbe für sich!

E 1 lir - muk
 ral - sre
 glu - bro
 jeb - nif
 cha - pso
 dul - bex
 dra - wok

E 2 ims - maf
 tuz - jom
 leb - cri
 nol - sur
 fim - tak
 tek - zut
 olf - ans

E 3 bol - dri
 ked - pam
 hos - tuk
 rip - sla
 uls - ned
 xin - por
 sul - kem

E 4 bri - rak
 slo - erp
 ulp - lik
 fol - kat
 kru - ref
 pla - dil
 beb - kun

Anlage 3

Prägen Sie sich bitte die folgenden 7 Doppelsilben nacheinander ein! Lernen Sie dabei jede Doppelsilbe für sich!

E 5 irp - zef
 kro - mur
 dal - bru
 sik - ber
 xal - nof
 onf - dra
 kir - led

E 6 but - mom
 dat - rep
 nin - fak
 imt - gle
 ump - dop
 def - pun
 zon - wim

E 7 pad - zul
 irn - gol
 cer - lun
 onf - kas
 elg - spi
 nuk - ops
 mek - wra

E 8 tep - atz
 ron - rub
 tis - gaz
 wez - dru
 orn - liw
 lus - gal
 fil - gre

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüfstag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17
Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR	Prüfziffer PFZ (EEG)	
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34 35	

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuro-
psychopharmakologie
Humanpharmakologie

Anlage 4

0551 Bf-S

(Befindlichkeits-Skala nach ZERSSEN, D.v.)

Anleitung

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie — ohne lange zu überlegen — welche der beiden Eigenschaften Ihrem **augenblicklichen** Zustand am **ehesten** entspricht. Machen Sie in das Kästchen **vor der eher zutreffenden Eigenschaft** ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder — noch“. Lassen Sie keine Zeile aus!

	eher		eher		weder — noch
Ich fühle mich jetzt:	☐	frisch	☐	matt	☐
	☐	teilnahmslos	☐	teilnahmsvoll	☐
	☐	froh	☐	schwermütig	☐
	☐	erfolgreich	☐	erfolglos	☐
	☐	gereizt	☐	friedlich	☐
	☐	entschlußlos	☐	entschlußfreudig	☐
	☐	lustig	☐	weinerlich	☐
	☐	gutgelaunt	☐	verstimmt	☐
	☐	appetitlos	☐	appetitfreudig	☐
	☐	gesellig	☐	zurückgezogen	☐
	☐	minderwertig	☐	vollwertig	☐
	☐	entspannt	☐	gespannt	☐
	☐	glücklich	☐	unglücklich	☐
	☐	scheu	☐	zugänglich	☐
	☐	sündig	☐	rein	☐
	☐	sicher	☐	bedroht	☐
	☐	verlassen	☐	umsorgt	☐
	☐	ausgewogen	☐	innerlich getrieben	☐
	☐	selbstsicher	☐	unsicher	☐
	☐	elend	☐	wohl	☐
	☐	beweglich	☐	starr	☐
	☐	müde	☐	ausgeruht	☐
	☐	zögernd	☐	bestimmt	☐
	☐	ruhig	☐	unruhig	☐
	☐	schwunglos	☐	schwungvoll	☐
	☐	nutzlos	☐	unentbehrlich	☐
	☐	schwerfällig	☐	lebhaft	☐
	☐	überlegen	☐	unterlegen	☐

Faktor

Beobachtungsbogen

Name: _____ Dat. _____

Wohnung: _____ Vers. _____

Tel.: _____ Dosis _____

Anamnese

Gewicht: _____ Größe: _____ Alter: _____

geb.:

Sonstiges:

Zeit	RR	Geobachtung

Fragen nach Beendigung des Versuches

1. Hatten Sie Angst vor/nach der Injektion ?
2. Wahrnehmungen v. d. Inj.st.:
3. Haben Sie geschlafen ?
4. Erschien Ihnen die Situation bes. angenehm ?
5. Waren Sie erregt ?
6. Verspürten Sie Schwindel ?
7. Hatten Sie Kopfschmerzen ?
8. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?
9. Verspürten Sie einen Juckreiz ?
10. Haben Sie bemerkt, ob Sie sich bewegt haben ?
11. Hätten Sie diese Bewegung willkürlich unterdrücken können ?
12. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?
13. Denken Sie jetzt klarer als sonst ?
14. Haben Sie jetzt Schwierigkeiten sich auf Fragen zu konzentrieren ?
15. Können Sie sich noch an Einzelheiten des Versuches erinnern ?
16. Verspürten Sie Atemnot ?
17. Hatten Sie häufige Hustenreize ?
18. Verspürten Sie Übelkeit ? Brechreiz ?
19. Völlegefühl ? Magenbrennen ?
20. Mundtrockenheit ? Stuhldrang ?
21. Haben Sie jetzt Sehstörungen ?
22. Sonstige Bemerkungen:
23. Befragung nach amnestischen Perioden am Tage des Versuches:

Anlage 7a

Name: _____ Vers.Nr.: _____ Dat.: _____

Machten Sie am (1.)(2.) Tag nach dem Versuch, also am _____
Beobachtungen der unten aufgeführten Art ? - Machten sich andere
Symptome bemerkbar ? - Bitte unbedingt angeben!

Bewertung der Symptome: 0 = normal Ø = nicht vorhanden

1 = leicht besser stärker öfter etc.

2 = deutlich - " -

3 = erheblich - " -

-1 = leicht schlechter schwächer weniger etc.

-2 = deutlich - " -

-3 = erheblich - " -

A) Verdauungstrakt:

1. Appetit:

2. Durst: geschätzte Trinkmenge:

3. trockener Mund:

4. Übelkeit:

5. Erbrechen:

6. Stuhl:

7. Wasserlassen:

Ergänzungen:

B) Atmung und Kreislauf: (bitte genauer ausführen)

9. Kreislauf und Herz (z.B. Schwindel beim Treppensteigen,
Herzklopfen, Herzjagen, Herzstolpern)

10. Atmung (z.B. Atemnot, Asthma, Schnupfen)

Anlage 7b

C) Haut: (bitte anstreichen)

- 11. Jucken - Brennen - rote Flecke - Pusteln - Bläschen - Pickel
- 12. Überempfindliche Hautbereiche (leichte Berührung ist unangenehm)
Ergänzungen: (z.B. Symptom trat wo auf ?)

D) Sensorium: (bitte genauer ausführen)

- 14. Sehstörungen (z.B. Verschwimmen, farbige Ringe, Druck)
- 15. Hörstörungen (z.B. Ohrensausen, Rauschen)

E) Motorik:

- 16. Gleichgewichtsstörungen
- 17. Ungeschicklichkeit (z.B. Fallenlassen v. Gegenständen)
- 18. Gehstörungen
- 19. Zittern
- 20. Krämpfe
- 21. Sprechstörungen (z.B. Lallen, verwaschene Sprache)

F) ZNS:

- 22. Konzentrationsstörungen (bei welcher Tätigkeit ?)
- 23. verlangsamtes Denken
- 24. Gedankenflucht
- 25. Vergeßlichkeit
- 26. Tagträumerei
- 27. Gedächtnisstörungen (z.B. den Vortag betreffend)
- 28. Stimmungslage tagsüber:

depressiv normal euphorisch

-3 -2 -1 0 +1 +2 +3

G) Schlaf: geschlafen von _____ bis _____
 normale Schlafdauer ca. _____ Stunden

29. Einschlafen erleichtert - erschwert ?

30. Durchgeschlafen - traumlos ? - geträumt ?

31. Zwischendurch aufgewacht - geträumt ?

32. bes. lebhaft geträumt ? (Alpträume)

33. Schlafqualität insgesamt ?

34. Stimmung nach dem Erwachen: nach dem

Aufwachen war ich:

Krank - Zerschlagen - Mürrisch - Müde - Ausgeruht -
Frisch - Heiter

Stimmung anderer Art oder Wahrnehmungen bes. Art:

(z.B. ich wußte zuerst nicht wo ich bin !)

35. normal habe ich diese Stimmung beim Aufwachen auch: ja/nein

36. Schlafdauer: ich hätte noch länger schlafen können: ja/nein

37. Symptome, die bisher noch nicht aufgeführt wurden:

Einverständniserklärung

Ich erkläre mich damit einverstanden, daß die Schlafmittelprüfung einschl. der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen an mir durchgeführt werden, wobei ich mir vorbehalte, meine Mitwirkung an dieser Prüfung jederzeit zu beenden.

Ferner erkläre ich meine Bereitschaft, mich an die ärztlichen Anordnungen des Versuchsleiters für die Zeit vor, während und nach der Prüfung zu halten.

Sollten aufgrund der Prüfung wider Erwarten Gesundheitsschäden auftreten, die auf Anwendung des Prüfpräparates zurückzuführen sind, so wird nach den allgemeinen gesetzlichen Bestimmungen gehaftet. Eine Haftpflichtversicherung besteht. Außerdem ist zu meinen Gunsten eine entsprechende Unfallversicherung für die Durchführung dieser Schlafmittelprüfung in Höhe von DM 100.000.- (einhunderttausend i.W.) abgeschlossen. Soweit aus der Unfallversicherung geleistet wird, erlischt der Anspruch auf Schadenersatz.

Ort, Datum,

.....

Unterschrift d. Probanden

.....

Unterschrift d. Versuchsleiters

Tab.: 1

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen bei 0,5 mg Flunitrazepam
(Blockierung von Lernprozessen)

	<u>Mittelwerte</u>	<u>Standardabweichungen</u>
Berechnung:	$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$	$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x)^2/n}{n-1}}$
	wobei $x_1, x_2 \dots x_i \dots x_n$ die Beobachtungswerte der Urliste sind.	
LKS 1	2.083	1.44
LKS 2	3.25	2.14
LKS 3	3.25	2.38
LKS 4	2.33	2.27
RTS 1	2.50	1.38
RTS 2	3.75	2.53
RTS 3	3.08	2.43
RTS 4	2.67	2.06
BDE 1	1.25	1.77
BDE 2	2.83	2.12
BDE 3	1.67	1.77
BDE 4	1.17	1.53

Tab.: 2

Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen bei 1,0 mg Flu.
(Blockierung von Lernprozessen)

	<u>Mittelwerte</u>	<u>Standardabweichungen</u>
LKS 1	1.92	1.56
LKS 2	2.50	1.83
LKS 3	3.03	1.93
LKS 4	2.41	2.07
RTS 1	1.50	1.17
RTS 2	3.00	2.13
RTS 3	2.75	2.26
RTS 4	2.58	2.31
BDE 1	1.25	1.22
BDE 2	1.58	1.62
BDE 3	1.58	1.73
BDE 4	2.00	2.05

Tab.: 3

Tabelle der
Mittelwerte und Standardabweichungen bei 2,0 mg Flunitrazepam
(Blockierung von Lernprozessen)

	<u>Mittelwerte</u>	<u>Standardabweichungen</u>
LKS 1	2,42	1,88
LKS 2	2,83	1,85
LKS 3	4,50	2,15
LKS 4	4,50	2,20
RTS 1	2,50	1,78
RTS 2	2,50	2,02
RTS 3	4,56	2,31
RTS 4	4,33	2,20
BDE 1	1,25	1,60
BDE 2	1,58	1,62
BDE 3	3,17	2,17
BDE 4	2,83	1,81

Tab.: 4

Subjektives Befinden - Bf-Skala n. Zerssen

Mittelwerte mit Standardabweichungen der Gesamtrohwerte
zu den 5 Meßzeiten

0,5 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

	Mittelwerte	Standardabweichungen
SCORE 1	18.83	7.40
SCORE 2	14.83	6.91
SCORE 3	16.08	11.25
SCORE 4	16.08	11.80
SCORE 5	15.83	9.44

Tab.: 5

Subjektives Befinden - Bf-Skala n. Zerssen
Mittelwerte mit Standardabweichungen der Gesamtrohwerte
zu den 5 Meßzeiten

1,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

	Mittelwerte	Standardabweichungen
SCORE 1	14.17	6.82
SCORE 2	16.42	7.78
SCORE 3	13.25	7.41
SCORE 4	9.83	5.31
SCORE 5	10.25	4.56

Tab.: 6

Subjektives Befinden - 8f-Skala n. Zerssen
Mittelwerte mit Standardabweichungen der Gesamtrohwerte
zu den 5 Meßzeiten

2,0 mg Flunitrazepam / 70 kg KG

(n = 12)

	Mittelwerte	Standardabweichungen
SCORE 1	11.33	7.57
SCORE 2	14.75	12.33
SCORE 3	15.58	11.06
SCORE 4	8.33	9.70
SCORE 5	8.58	7.83

Am Ende der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. A. Doenicke und Herrn Prof. Dr. J. Kugler für die Überlassung des Themas, für den immer freundlichen Rat und für die Förderung bei der Ausführung der Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. H. Ott, Herrn Dr. E. Hartmann und Herrn Dipl.-Psych. Hemmerling der Firma Schering AG für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der psychologischen Tests.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. Suttman und Herrn Dr. Göb sowie bei allen Doktoranden für die gute Zusammenarbeit während dieser Studie.

LEBENS LAUF

Am 26. Mai 1952 wurde ich, Gerhard Sträßner, als zweiter Sohn des kaufmännischen Angestellten Theodor Sträßner und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Glas, in Nürnberg geboren. Die Volksschule besuchte ich in München, wohin wir 1959 verzogen. Das Abitur legte ich nach Besuch des musischen Pestalozzi-Gymnasiums 1972 in München ab.

Im Winter 1974 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität zu München das Medizinstudium, wo ich im Sommer 1976 die ärztliche Vorprüfung, ein Jahr später den 1. Abschnitt, im Frühjahr 1980 den 2. Abschnitt und wieder ein Jahr später im Frühjahr 1981 den 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung ablegte.

